



# Quel est le risque de développer une maladie veineuse thrombo-embolique dans les suites d'une hospitalisation pour une affection médicale aiguë ?

Fabrice Fouchard

## ► To cite this version:

Fabrice Fouchard. Quel est le risque de développer une maladie veineuse thrombo-embolique dans les suites d'une hospitalisation pour une affection médicale aiguë ?. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01208068

HAL Id: dumas-01208068

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01208068>

Submitted on 1 Oct 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives | 4.0 International License

**UNIVERSITE DE BREST – BRETAGNE OCCIDENTALE**

**FACULTE DE MEDECINE & DES SCIENCES DE LA SANTE**

**\*\*\*\***

**Année 2014 – 2015**

**N°**

**THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE**

**DIPLOME D'ETAT**

**Par**

**Fabrice FOUCHARD**

Né le 08 février 1983 à Nantes (44)

**Elève de l'Université de Bretagne Occidentale – Brest**

Ancien élève de l'Université de Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 01 Juillet 2015

**Quel est le risque de développer une maladie veineuse thrombo-embolique  
dans les suites d'une hospitalisation pour une affection médicale aiguë ?**

Président : Monsieur le Professeur MOTTIER

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur DELLUC

Membres du Jury : Madame le Professeur LACUT

Madame le Docteur HEMON

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

FACULTE DE MEDECINE ET  
DES SCIENCES DE LA SANTE DE BREST

<u>DOYENS HONORAIRES</u> :	Professeur H. FLOCH
	Professeur G. LE MENN (†)
	Professeur B. SENECAIL
	Professeur J. M. BOLES
	Professeur Y. BIZAIS (†)
	Professeur M. DE BRAEKELEER
<u>DOYEN</u>	Professeur C. BERTHOU

PROFESSEURS ÉMÉRITES

---

CENAC Arnaud	Médecine interne
LEHN Pierre	Biologie Cellulaire
YOUINOU Pierre	Immunologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS EN SURNOMBRE

---

SENECAIL Bernard	Anatomie
------------------	----------

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

---

BOLES Jean-Michel	Réanimation Médicale
FEREC Claude	Génétique
JOUQUAN Jean	Médecine Interne
LEFEVRE Christian	Anatomie
MOTTIER Dominique	Thérapeutique
OZIER Yves	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1<sup>ère</sup> CLASSE

---

BAIL Jean-Pierre	Chirurgie Digestive
BERTHOU Christian	Hématologie – Transfusion
BRESSOLLETTE Luc	Médecine Vasculaire

---

<b>COCHENER - LAMARD Béatrice</b>	Ophtalmologie
<b>COLLET Michel</b>	Gynécologie - Obstétrique
<b>DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc</b>	Pédiatrie
<b>DE BRAEKELEER Marc</b>	Génétique
<b>DEWITTE Jean-Dominique</b>	Médecine & Santé au Travail
<b>DUBRANA Frédéric</b>	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
<b>FENOLL Bertrand</b>	Chirurgie Infantile
<b>FOURNIER Georges</b>	Urologie
<b>GILARD Martine</b>	Cardiologie
<b>GOUNY Pierre</b>	Chirurgie Vasculaire
<b>KERLAN Véronique</b>	Endocrinologie, Diabète & maladies métaboliques
<b>LE ROYER Christophe</b>	Pneumologie
<b>LE MEUR Yannick</b>	Néphrologie
<b>LE NEN Dominique</b>	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
<b>LOZAC'H Patrick</b>	Chirurgie Digestive
<b>MANSOURATI Jacques</b>	Cardiologie
<b>MARIANOWSKI Rémi</b>	Oto. Rhino. Laryngologie
<b>MISERY Laurent</b>	Dermatologie - Vénérologie
<b>NONENT Michel</b>	Radiologie & Imagerie médicale
<b>PAYAN Christopher</b>	Bactériologie – Virologie; Hygiène
<b>REMY-NERIS Olivier</b>	Médecine Physique et Réadaptation
<b>ROBASZKIEWICZ Michel</b>	Gastroentérologie - Hépatologie
<b>SALAUN Pierre-Yves</b>	Biophysique et Médecine Nucléaire
<b>SARAUX Alain</b>	Rhumatologie
<b>SIZUN Jacques</b>	Pédiatrie
<b>TILLY - GENTRIC Armelle</b>	Gériatrie & biologie du vieillissement
<b>TIMSIT Serge</b>	Neurologie
<b>WALTER Michel</b>	Psychiatrie d'Adultes

---

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2<sup>ème</sup> CLASSE**

---

<b>ANSART Séverine</b>	Maladies infectieuses, maladies tropicales
<b>BEN SALEM Douraïed</b>	Radiologie & Imagerie médicale
<b>BERNARD-MARCORELLES Pascale</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
<b>BEZON Eric</b>	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
<b>BLONDEL Marc</b>	Biologie cellulaire
<b>BOTBOL Michel</b>	Psychiatrie Infantile

---

CARRE Jean-Luc	Biochimie et Biologie moléculaire
COUTURAUD Francis	Pneumologie
DAM HIEU Phong	Neurochirurgie
DEHNI Nidal	Chirurgie Générale
DELARUE Jacques	Nutrition
DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	Rhumatologie
GIROUX-METGES Marie-Agnès	Physiologie
HU Weigo	Chirurgie plastique, reconstructrice & esthétique ; brûlologie
HUET Olivier	Anesthésiologie - Réanimation Chirurgicale/Médecine d'urgences
LACUT Karine	Thérapeutique
LE GAL Grégoire	Médecine interne
LE MARECHAL Cédric	Génétique
L'HER Erwan	Réanimation Médicale
MONTIER Tristan	Biologie Cellulaire
NEVEZ Gilles	Parasitologie et Mycologie
NOUSBAUM Jean-Baptiste	Gastroentérologie - Hépatologie
PRADIER Olivier	Cancérologie - Radiothérapie
RENAUDINEAU Yves	Immunologie
RICHE Christian	Pharmacologie fondamentale
STINDEL Éric	Biostatistiques, Informatique Médicale & technologies de communication
UGO Valérie	Hématologie, transfusion
VALERI Antoine	Urologie

---

#### PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS - PRATICIEN LIBÉRAL

LE RESTE Jean Yves	Médecine Générale
--------------------	-------------------

---

#### PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS ASSOCIÉS À MI-TEMPS

LE FLOCH Bernard	Médecine Générale
------------------	-------------------

---

#### PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS - LRU

BORDRON Anne	Biochimie et Biologie moléculaire
--------------	-----------------------------------

---

#### MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DE HORS CLASSE

AMET Yolande	Biochimie et Biologie moléculaire
LE MEVEL Jean Claude	Physiologie

---

---

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1ÈRE CLASSE**

---

ABGRAL Ronan	Biophysique et Médecine nucléaire
DELLUC Aurélien	Médecine interne
DE VRIES Philine	Chirurgie infantile
DOUET-GUILBERT Nathalie	Génétique
HILLION Sophie	Immunologie
JAMIN Christophe	Immunologie
LE GAC Gérard	Génétique
LODDE Brice	Médecine et santé au travail
MIALON Philippe	Physiologie
MOREL Frédéric	Médecine & biologie du développement & de la reproduction
PERSON Hervé	Anatomie
PLEE-GAUTIER Emmanuelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
QUERELLOU Solène	Biophysique et Médecine nucléaire
SEIZEUR Romuald	Anatomie-Neurochirurgie
VALLET Sophie	Bactériologie – Virologie ; Hygiène

---

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2ÈME CLASSE**

---

BROCHARD Sylvain	Médecine Physique et Réadaptation
HERY-ARNAUD Geneviève	Bactériologie – Virologie; Hygiène
LE BERRE Rozenn	Maladies infectieuses-Maladies tropicales
LE ROUX Pierre-Yves	Biophysique et Médecine nucléaire
PERRIN Aurore	Biologie et médecine du développement & de la reproduction
TALAGAS Mathieu	Cytologie et histologie

---

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS STAGIAIRES**

---

CORNEC Divi	Rhumatologie
LE GAL Solène	Parasitologie et Mycologie

---

**MAÎTRE DE CONFÉRENCES - CHAIRE INSERM**

---

MIGNEN Olivier	Physiologie
----------------	-------------

---

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS ASSOCIÉS MI-TEMPS**

---

BARRAINE Pierre	Médecine Générale
BARAIS Marie	Médecine Générale

---

CHIRON Benoît

Médecine Générale

NABBE Patrice

Médecine Générale

#### MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

---

BERNARD Delphine

Biochimie et biologie moléculaire

FAYAD Hadi

Génie informatique, automatique et traitement  
du signal

HAXAIRE Claudie

Sociologie - Démographie

LANCIEN Frédéric

Physiologie

LE CORRE Rozenn

Biologie cellulaire

MORIN Vincent

Électronique et Informatique

#### MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - LRU

---

BALEZ Ralph

Psychologie sociale

#### AGRÉGÉS DU SECOND DEGRÉ

---

MONOT Alain

Français

RIOU Morgan

Anglais

## **REMERCIEMENTS :**

### **A mon Président de jury :**

Monsieur le Professeur Dominique MOTTIER,  
Qui me fait l'honneur de bien vouloir présider ma thèse.

### **A mon directeur de thèse :**

Monsieur le Docteur Aurélien DELLUC,  
Qui m'a fait l'honneur de me guider dans ce travail de thèse, toute ma gratitude et mon respect pour sa patience et sa gentillesse dans le suivi de ce travail, mais aussi pour son compagnonnage lors de mon second semestre d'internat réalisé dans son service.

### **Aux membres du jury :**

Madame le Professeur Karine LACUT  
Qui me fait l'honneur d'être membre de mon jury.

Madame le Docteur Florence HEMON

Pour les semestres partagés à Brest et à Quimper, pour me faire l'honneur d'être membre de mon jury et pour m'avoir aidé dans mon travail de thèse complémentaire au sien.

### **Aux membres du DUMG de Brest**

Pour la qualité de formation de l'internat.

### **A ma famille :**

Mes parents :

Pour m'avoir soutenu dans une voie professionnelle différente de la leur, pour leur disponibilité sans faille malgré la distance, leur capacité d'empathie n'est certainement pas étrangère à mes choix professionnels.

A mes sœurs et leur famille :

Sans leur exemple je n'aurais probablement pas eu le même engagement dans les études ; Pour m'avoir hébergé lors de ma première année, pour m'avoir soutenu et encouragé les années suivantes. Pour leur courage à travers les épreuves.

A Laurent et Adeline

Qui ne sont plus là, dont les histoires de vie montrent pour l'un les limites actuelles de notre discipline scientifique, et pour l'autre la complexité de l'être humain et parfois l'impuissance des accompagnants.

A la famille d'Emma

Pour leur accueil, leur confiance et leur respect, pour la correction orthographique.



**A mes amis et collègues,**

Aux nantais

Pour leur amitié et leur présence lors du premier semestre en Bretagne.

A la dream-team Guingampaise

Pour tous les bons moments qu'on a passés ensemble lors de notre premier semestre dans le nord.

Aux copains des services des urgences et de pédiatrie de Quimper

Pour tous les moments bien sympathiques, le nursing de bulle et bullette.

**A Emma,**

Pour ton aide et ton soutien, pour nos délires et nos projets à l'autre bout du Finistère comme à l'autre bout du monde. Je t'aime.

**Quel est le risque de développer une maladie  
veineuse thrombo-embolique dans les suites d'une  
hospitalisation pour une affection médicale aiguë ?**

## **Sommaire :**

Remerciements .....	7
Sommaire .....	10
Introduction .....	12
 I- Généralités sur les maladies veineuses thrombo-emboliques (MVTE).....	14
A- Définitions.....	14
a. Définition et diagnostic d'une thrombose veineuse profonde (TVP) .....	14
b. Définition et diagnostic d'une embolie pulmonaire (EP) .....	17
c. Epidémiologie .....	23
d. Traitement .....	24
e. Evolution et pronostic .....	25
B- Physiopathologie de la thrombose veineuse .....	27
a. Triade de Virchow.....	27
b. Physiologie de l'hémostase .....	28
c. Facteurs de risque de survenue d'une MVTE .....	32
1) Facteurs de risque acquis .....	32
i -Facteurs de risque majeurs .....	32
ii -Facteurs de risque significatifs .....	34
2) Facteurs de risque génétiques .....	36
 II- Justification de l'étude : risque de MVTE et hospitalisation en milieu médical .....	37
A. Etat des lieux .....	37
B. Etudes portants sur la prophylaxie en milieu médical .....	38
C. Thèse du Dr HEMON : peut-on éviter la survenue d'une MVTE dans les 3 mois qui suivent une hospitalisation pour affection médicale aiguë ? .....	41
D. Objectifs de l'étude .....	42
 III- Méthode : .....	43
A. Etude EDITH .....	43
B. Population de l'étude .....	44
a. Définition des sujets de l'étude EDITH .....	44
b. Modalités de recrutement des patients témoins .....	44
c. Paramètres recueillis .....	45
1) Données concernant l'hospitalisation .....	45
2) Données concernant la thrombo-prophylaxie .....	45
3) Analyse statistique .....	46
 IV- Résultats : .....	47
 V- Discussion : .....	54
 VI- Conclusion : .....	58

Annexes : .....	59
Bibliographie .....	69

«Primum non nocere »: Avant tout ne pas nuire, voici l'un des principaux préceptes de notre médecine basée sur les faits. Le principe est évident, mais sa mise en application est souvent complexe. Pour prendre des décisions médicales éclairées il nous faut des données statistiques fiables, c'est ainsi que nous pouvons espérer soigner au mieux et nuire le moins possible. Par exemple hospitaliser un patient pour une affection médicale aiguë semble faire augmenter le risque de développer une maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE), mais peu de données statistiques contrôlées sont disponibles pour certifier que l'hospitalisation est un facteur de risque indépendant. C'est pourquoi les recommandations internationales restent encore floues pour désigner les patients les plus à risque dans ce cas. Des traitements anti-thrombotiques préventifs efficaces existent, mais pour ne pas exposer inutilement les patients aux effets indésirables de ces traitements (en premier lieu le risque hémorragique), il faut pouvoir distinguer les patients qui sont les plus à risque de développer une MVTE lors d'une hospitalisation et dont le bénéfice du traitement anti-thrombotique préventif est supérieur au risque de survenue d'effets indésirables.

Les études MEDENOX, PREVENT et ARTEMIS menées au début des années 2000 ont démontré l'efficacité des Héparines de Bas Poids Moléculaires (HBPM) et du fondaparinux pour réduire le nombre d'événements thrombo-emboliques globaux (symptomatiques et asymptomatiques) et le nombre de décès par Embolie Pulmonaire (EP) chez les patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë. Ces études ont été suivies par la publication de recommandations de prévention de la MVTE en milieu hospitalier.

Cependant ces études n'ont pas montré de réduction du nombre d'événements symptomatiques (la réduction du nombre d'événements concernait surtout les manifestations asymptomatiques), et elles n'ont pas montré de réduction de la mortalité globale.

Plus récemment, de nouvelles études ont remis en cause la balance bénéfice-risque des différents traitements préventifs de la MVTE (1), elles n'ont prouvé ni une meilleure efficacité ni une diminution des effets secondaires avec les anticoagulants oraux directs (AOD) (2)

Pour ces raisons, mieux connaître les populations les plus à risque de développer une MVTE lors d'une hospitalisation pour une affection médicale aiguë, et en particulier de savoir si l'âge majeure ce risque, permettrait d'affiner les recommandations.

L'objet de notre étude était d'estimer le risque de MVTE associé à l'hospitalisation pour une affection médicale aiguë.

## **I- Généralités sur les maladies veineuses thrombo-emboliques (MVTE)**

La MVTE peut cliniquement s'exprimer de deux manières : la Thrombose Veineuse Profonde (TVP) et l'Embolie Pulmonaire (EP).

### **A- Définitions :**

#### **- a –Définition et diagnostic d'une thrombose veineuse profonde (TVP) :**

Le réseau veineux des membres inférieurs est constitué de deux réseaux : l'un superficiel, sous aponévrotique, qui draine les tissus cutanés et sous cutanés des membres inférieurs, constitué par les veines saphènes interne et externe. L'autre profond, sous aponévrotique, responsable du drainage des muscles et des tissus profonds, constitué des veines plantaires et des veines du dos du pied, qui se prolongent par les veines tibiales antérieures et postérieures et se rejoignent derrière l'articulation du genou pour former la veine poplitée. La veine poplitée se prolonge ensuite en veine fémorale profonde qui reçoit les veines circonflexes médiales et latérales ainsi que la veine du quadriceps. Les réseaux veineux profonds et superficiels se rejoignent à environ 4 cm du ligament inguinal via la crosse de la saphène, mais les deux réseaux sont également en communication sur toute la hauteur du membre inférieur grâce aux veines perforantes qui traversent l'aponévrose musculaire pour relier les deux réseaux. L'ensemble de ce système veineux a pour particularité de posséder des valvules qui empêchent un flux descendant et qui permettent également un flux du réseau superficiel vers le réseau profond.

Les deux réseaux peuvent être victimes de la constitution d'un caillot (thrombus) par activation du processus de la coagulation, qui vient oblitérer tout ou partie de la lumière du vaisseau. Seules les thromboses qui siègent dans le réseau veineux profond sont à haut risque emboligène, c'est-à-dire le décrochement d'une partie du thrombus qui remonte la circulation veineuse jusqu'au cœur, puis passe dans la circulation artérielle pulmonaire jusqu'à venir obstruer une ou plusieurs branches de l'artère pulmonaire, constituant alors une EP.

Le premier signe fonctionnel faisant évoquer une TVP est une douleur du membre inférieur atteint, plus fréquemment au niveau du mollet, souvent décrite comme à type de crampe ou de sensation de pesanteur. Cette douleur survient généralement de manière spontanée et brutale. Le second signe fonctionnel est un œdème unilatéral du membre inférieur dont l'importance varie en fonction du siège de la thrombose (une thrombose iliaque peut donner un œdème intéressant tout le membre jusqu'à la racine de la cuisse). Le dernier signe fonctionnel est une chaleur locale légèrement augmentée, sans érythème (diagnostic différentiel avec un érysipèle).

A l'examen clinique on trouve une majoration de la douleur du mollet à la palpation, une perte du ballant du mollet, un signe de Homans positif (douleur du mollet provoquée par la dorsiflexion du pied), une dilatation non variqueuse des veines superficielles sans signes inflammatoires locaux. L'interrogatoire peut trouver des antécédents personnels ou familiaux de MVTE.(3).

Il existe plusieurs scores de probabilité clinique de TVP facilitant la démarche diagnostique, le score de Wells modifié est le plus utilisé :

Tableau 1 : Score de Wells modifié

Score de Wells modifié	Points
Néoplasie active au cours des 6 derniers mois, ou palliative	+1
Plâtre ou paralysie de membre inférieur	+1
Alitement de plus de 3 jours ou chirurgie majeure récente de moins de 12 semaines	+1
Induration sur le trajet d'une veine profonde	+1
Œdème de toute une jambe	+1
Tuméfaction > 3cm du côté atteint	+1
Œdème prenant le godet du côté atteint	+1
Circulation veineuse collatérale non variqueuse	+1
Antécédent documenté de TVP	+1
Présence d'une alternative diagnostique	-2

Pour un score à 0, la probabilité de TVP est inférieure à 5%, pour un score intermédiaire ( 1 ou 2) la probabilité est de 15 %, et pour un score supérieur ou égal à 3 , la probabilité est de 70%(4)



Malgré l'aide apportée par ces scores cliniques, les signes fonctionnels et l'examen clinique n'étant pas spécifiques à la TVP, il est dans tous les cas nécessaire de confirmer la présomption clinique grâce aux outils para-cliniques. Le choix de ces examens se fera en fonction du contexte clinique et du plateau technique à disposition.

- Dosage des D-dimères : ce dosage effectué sur une prise de sang veineuse permet de doser par méthode ELISA les fragments de dégradation de la fibrine. L'intérêt de ce test est sa forte valeur prédictive négative : un dosage inférieur au seuil de 500ng/ml permet d'exclure une TVP proximale en cas de probabilité clinique faible de TVP. Le dosage des D-dimères est intéressant en ambulatoire où il permet d'exclure environ 1/3 des suspicions cliniques(5). En revanche la valeur prédictive positive du test est faible, et ne permet pas de confirmer le diagnostic de TVP. L'augmentation des D-dimères n'est pas spécifique de la MVTE : on la trouve notamment en cas de cancer, de grossesse, de pathologie inflammatoire et de chirurgie récente.

- Echographie Veineuse : l'examen permet de visualiser le thrombus, de le localiser, le mesurer, et d'en estimer le risque embolique. Le diagnostic est établi par l'étude de la compressibilité des veines du membre inférieur, l'incompressibilité de la veine signant la présence du thrombus. C'est l'examen qui confirme le mieux la suspicion clinique de TVP symptomatique, en particulier pour les thromboses proximales avec une sensibilité de 98% et une spécificité de 97%(6). C'est également un examen de choix puisqu'il n'est pas invasif et qu'il permet d'établir des diagnostics différentiels : rupture de kyste poplité, hématome intra- musculaire, déchirure musculaire, ... . La limite de l'échographie est son manque de sensibilité pour les thromboses distales, cela étant amélioré par la répétition des examens qui verrait une progression de la thrombose vers le secteur proximal (sus-poplité), tout en sachant que cette extension est rarement retrouvée (5 – 20%)(7). La répétition des échographies n'est donc justifiée que dans certaines situations cliniques, notamment en cas de suspicion de récurrence thrombotique.

Les autres outils para-cliniques pour le diagnostic de TVP sont : le scanner spiralé, l'angio-IRM et la scintigraphie au fibrinogène marqué, mais le rapport coût-bénéfice n'est pas clairement établi et leur place dans une démarche diagnostique n'est pas validée. La phlébographie reste l'examen de référence pour le diagnostic de TVP, mais il est rarement pratiqué en raison de son caractère invasif (cathétérisme d'une veine du dos du pied et injection de produit de contraste) et du risque d'induction d'un processus thrombotique.

- **b – Définition et diagnostic d'une embolie pulmonaire (EP) :**

L'EP est la complication redoutée de la TVP, elle est la conséquence d'une oblitération du tronc ou d'une branche de l'artère pulmonaire. Dans 95% des cas (8) l'EP correspond à la migration d'un thrombus venant du réseau veineux profond des membres inférieurs. Plus de 50% des thromboses veineuses proximales se compliquent d'une EP si elles ne sont pas traitées(9).

Le diagnostic d'EP est difficile, car les signes fonctionnels sont variables et très peu spécifiques :

-Dyspnée et tachypnée : elles sont proportionnelles au degré d'amputation de la vascularisation pulmonaire, plus l'EP est proximale plus l'hypoxie et la dyspnée vont être importantes. Elles résultent d'une inadéquation ventilation-perfusion dans les territoires pulmonaires correctement ventilés mais non perfusés.

-Douleur thoracique : elle est non spécifique, classiquement basi-thoracique, on la retrouve plutôt dans les embolies périphérique, car elle est la conséquence d'une réaction pleurale. La douleur peut également avoir un caractère angineux dans les EP proximales du fait du trouble hémodynamique et de la mauvaise perfusion myocardique (diagnostic différentiel avec un syndrome coronaire aigu et une dissection aortique).

-Fébricule : conséquence d'un possible infarctus pulmonaire ou de la thrombose veineuse distale préexistante.

- Tachycardie : conséquence de l'hypoxie et de l'hypertension artérielle pulmonaire induite.

- Hémoptysie de sang « rouillé » : conséquence d'un infarctus pulmonaire qui communique avec une bronche.

- Syncope : elle est la conséquence d'un trouble hémodynamique par altération de la fonction cardiaque, et c'est à ce titre un facteur de gravité où le risque de décès est important à court terme. Néanmoins la douleur thoracique de l'EP peut fréquemment induire à elle seule un malaise vagal.

Finalement, l'EP peut être parfaitement asymptomatique et découverte de manière fortuite lors d'un bilan complémentaire pour une autre pathologie, ou lors d'une étude autopsique.

A l'examen clinique on trouve une tachycardie régulière, une auscultation pulmonaire habituellement normale hormis la tachypnée. Il peut exister des signes d'insuffisance cardiaque droite : hépatomégalie, reflux hépato-jugulaire, et des œdèmes des membres inférieurs en cas d'EP massive. La découverte des signes clinique de TVP dans un contexte de suspicion d'EP est très en faveur des deux diagnostics.

De même que pour la TVP, il existe des scores de probabilité clinique qui guident la stratégie diagnostique et font varier l'interprétation des examens complémentaires. Un des scores utilisé est celui de Genève modifié (4):

Tableau 2 : Score de Genève modifié

<u>Score de Genève modifié</u>	Points
Age > 65 ans	+1
Antécédents personnel d'EP ou TVP	+3
Chirurgie ou fracture < 1 mois	+2
Cancer actif ou rémission	+2
Douleur spontanée du mollet	+3
Hémoptysie	+2
Fréquence cardiaque 75 – 94bpm	+3
Fréquence cardiaque >95bpm	+5
Douleur provoqué et œdème MI	+4
<u>Probabilité clinique</u>	
Faible	[ 0 – 3 ] -> <i>probabilité d'EP 8%</i>
Moyenne	[4 – 10] -> « 28 %
Forte	> ou = à 11 -> « 74%

Il existe également un score de Wells pour l'EP, qui est validé pour la pratique clinique, mais celui-ci comporte un item subjectif (« diagnostic alternatif moins probable que l'EP ») qui limite la reproductivité inter-observateur.

Les outils para-cliniques sont nombreux, ils seront pratiqués en fonction de la probabilité clinique d'EP, du risque d'EP massive, et de l'existence de diagnostics alternatifs

- Dosage des D-dimères : de même que pour le diagnostic de la TVP, le dosage des D-dimères a une forte valeur prédictive négative en cas de probabilité clinique non forte. Il n'est pas recommandé de doser les D-dimères en cas de suspicion d'EP avec présence de signes de choc cardiogénique pour ne pas retarder la pratique des examens d'imagerie. Cependant, en fonction de l'âge, la valeur seuil des D-dimères pour l'exclusion d'une EP varie : après 50 ans on considère comme normale supérieur un taux de D-dimère  $< 10 \times \text{âge } \mu\text{g/L}$  (10).

- L'angio-scanner pulmonaire est l'examen de choix pour diagnostiquer l'EP. C'est un examen rapide, sensible et spécifique qui permet de visualiser le thrombus. Il a pour inconvénient d'être irradiant et de nécessiter l'injection d'un produit de contraste mais il a l'avantage de pouvoir fournir un éventuel diagnostic alternatif.

- Scintigraphie ventilation – perfusion : cet examen a progressivement été supplanté par l'arrivée des scanners multi barrettes, mais il reste un examen de seconde intention performant. Grâce à l'injection intraveineuse combinée à l'inhalation de marqueurs radioactifs la superposition des deux images va permettre de révéler des territoires pulmonaires ventilés mais non perfusés. La scintigraphie est particulièrement indiquée dans les situations de contre indication au scanner : allergie au produit de contraste, insuffisance rénale. Le résultat de la scintigraphie ventilation – perfusion doit être interprété en fonction de la probabilité clinique pré-test.

- L'angiographie pulmonaire est l'examen de référence pour le diagnostic d'embolie pulmonaire mais n'est pratiquement plus réalisé. Il s'agit d'un examen invasif qui consiste en un cathétérisme cardiaque et qui comporte une injection de produit de contraste iodé pour opacification du lit vasculaire pulmonaire. L'angiographie pulmonaire se complique dans 0.5% des cas de décès ; dans 1% des cas d'intubation, d'insuffisance rénale aiguë avec nécessité de dialyse ou d'hémorragie grave ; et dans 5% des cas de réaction allergique, hypotension ou insuffisance rénale ne nécessitant pas de dialyse (11).

D'autres examens para-cliniques sont moins importants pour le diagnostic positif d'EP mais sont essentiels pour écarter les diagnostics différentiels :

- Radiographie Pulmonaire. Elle est dans la plupart des cas normale mais plusieurs signes peuvent faire évoquer une EP : opacité triangulaire à base périphérique (conséquence d'un infarctus pulmonaire), ascension d'une coupole diaphragmatique, atélectasie en bande, hyper clarté localisée du parenchyme (diminution de la vascularisation), épanchement pleural, élargissement des artères pulmonaires. Ces signes radiologiques ne sont pas spécifiques à l'EP (12)(13).

- L'ECG peut trouver une tachycardie en général sinusale et/ou des signes de cœur droit aigu (aspect de S1Q3, déviation axiale des QRS vers la droite, bloc de branche droit complet ou incomplet, troubles de la repolarisation à type d'ondes T négatives de v1 à v3).

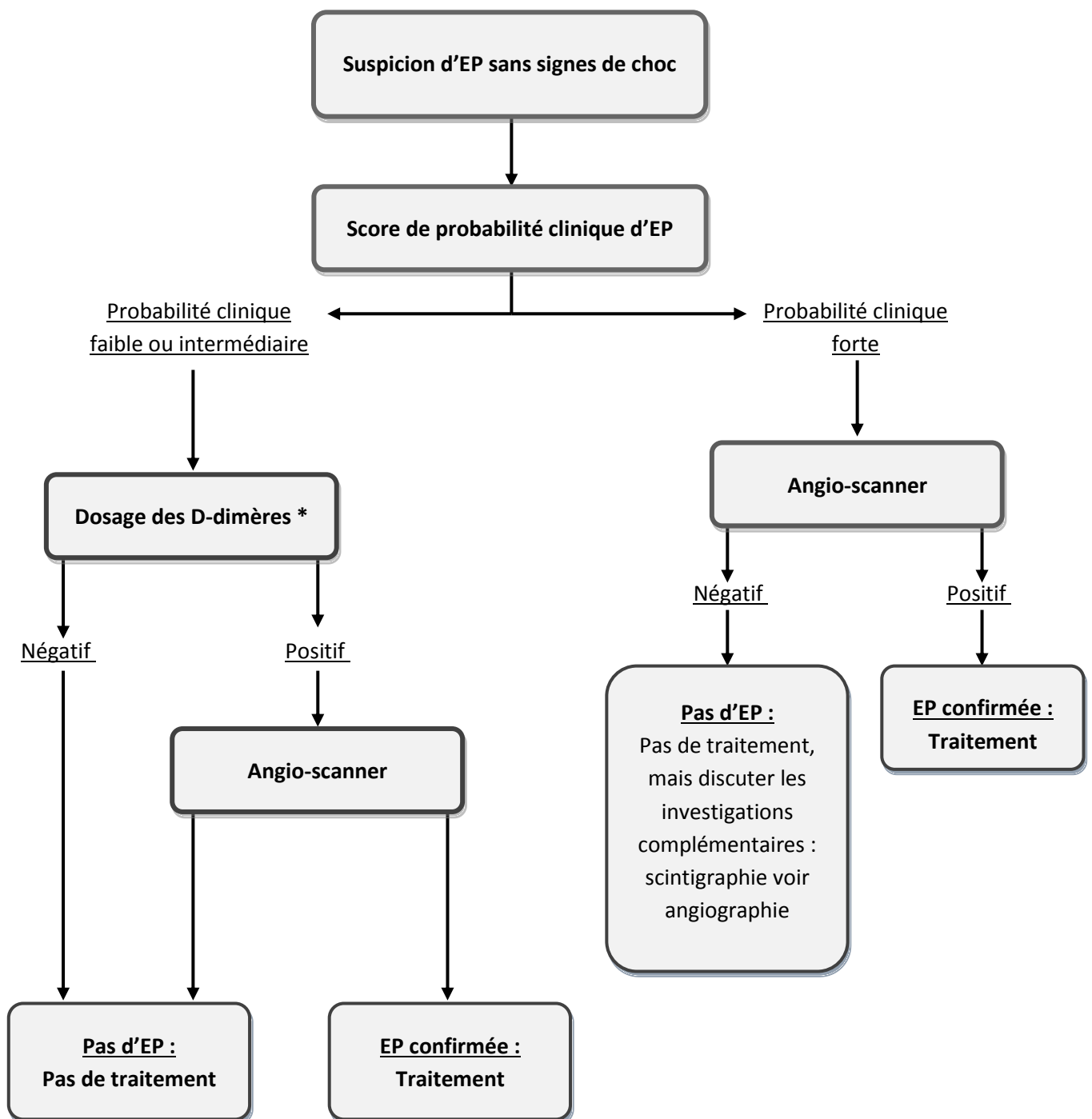
- A la gazométrie artérielle on trouve classiquement une hypoxie (inférieure à 60mmHg) et hypocapnie avec un effet shunt ( $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2 < 120\text{mmHg}$ ) La gazométrie peut montrer également une alcalose respiratoire qui sera remplacée par une acidose métabolique dans les cas d'état de choc.

- La découverte d'une TVP proximale à l'échographie veineuse des membres inférieurs chez un patient suspect d'EP est un argument suffisant pour confirmer la présence d'une EP (14). C'est une alternative très intéressante dans la stratégie diagnostique car elle permet de contourner les contres indications de l'angio-scanner (allergie au produit de contraste, insuffisance rénale, grossesse). On ne retrouve pourtant la TVP que dans 50 % des cas (9) mais on pense que si la TVP n'est pas détectable chez certains patients, c'est parce que le l'ensemble du thrombus s'est déjà détaché et a embolisé.

- L'Echographie Trans Thoracique (ETT) permet dans 25% des cas de visualiser une dilatation des cavités droites du cœur dans les EP massives (lorsque l'amputation vasculaire est supérieure à 50 % du territoire). Elle permet également dans 1/3 des cas de voir apparaître un shunt droite-gauche à travers un foramen ovale perméable , par inversion des pressions entre les deux ventricules, augmentant le risque d'embolie paradoxale et d'AVC(15). Elle permet de faire le diagnostic différentiel avec une tamponnade, une dysfonction valvulaire et une dissection aortique. Dans environ 4% des cas elle permet même de voir des trombi dans les cavités cardiaques droites (16).

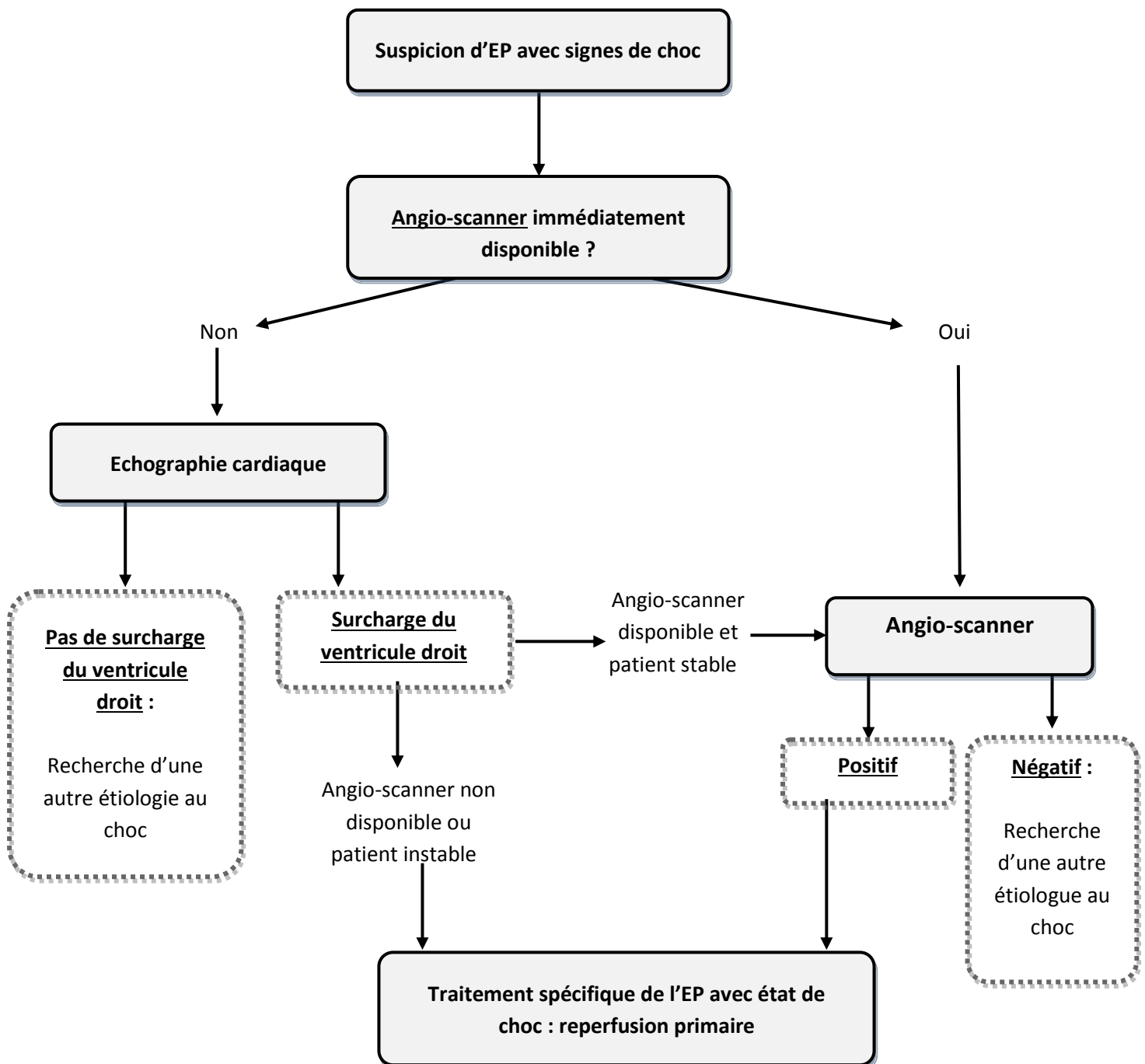
Plusieurs stratégies diagnostiques de l'EP ont été validées : elles dépendent de la probabilité pré-test (clinique) d'EP, des caractéristiques du patient (âge, antécédents), de l'existence de signes de gravité, et du plateau technique de l'hôpital.

Schéma 1 : Stratégie diagnostique pour l'EP sans signes de choc (17)(11)



\*seuil de positivité 500ng /ml ou âge x 10 après 50 ans

Schéma 2 : Stratégie diagnostique pour l'EP avec signes de choc (17)(11)



- **c – Epidémiologie :**

L'incidence de la MVTE est difficile à estimer compte tenu de l'hétérogénéité de la population, de la variabilité de l'expression clinique et de la difficulté diagnostique. L'incidence annuelle est globalement estimée entre 1 et 2 pour 1 000 dans la population générale, c'est la troisième maladie cardio vasculaire la plus fréquente après le syndrome coronarien et l'accident vasculaire cérébral. Cette incidence varie considérablement d'une étude à l'autre selon plusieurs variables :

- Les investigations autopsiques pour les décès inexpliqués : les études qui ne prennent pas en compte les décès inexpliqués trouvent une incidence de MVTE nettement moins forte comparées aux études qui pratiquent plus systématiquement les autopsies, ainsi qu'une proportion plus faible d'EP(18) (risque de méconnaître une EP si absence d'autopsie mais aussi risque d'attribuer la cause du décès à des EP alors que celles-ci pouvaient être asymptomatiques).

- Le contexte clinique : l'incidence de MVTE asymptomatique dans les services de soins intensifs est comprise entre 20 et 30% en l'absence de traitement anticoagulant (19), tandis qu'elle est comprise entre 10 et 20% dans le bras placebo des études d'évaluation des HBPM (20)(21) chez les patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë.

- L'ethnie : il semble que l'incidence est moindre chez les populations asiatiques et hispaniques. Une étude californienne a estimé l'incidence de la MVTE chez les caucasiens à 23 /100 000, à 29 / 100 000 chez les afro-américains, à 13/100 000 dans la population hispanique et 6 / 100 000 dans les populations asiatiques (22)

Une étude brestoise a estimé que le risque à annuel de MVTE dans la population générale est de 1,83 pour mille (1,24°/00 pour la TVP et 0,6 °/00 pour l'EP) (23).



- **d – Traitement :**

Le traitement de la MVTE repose sur une anti coagulation rapide et à dose efficace (curative). Le traitement recommandé en première intention pour la TVP et l'EP sans signe de choc est une anticoagulation sous cutanée (sc) par Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) à la dose curative (enoxaparine 100UI/kg x2/jour) ou fondaparinux en injection sc (5 à 10 mg /jour x 1/jour). L'anticoagulation par Héparine Non Fractionnée (HNF) par voie intraveineuse est recommandée dans les cas d'insuffisance rénale et pour les patients instables et/ou susceptibles de subir des interventions nécessitant l'arrêt temporaire du traitement (thrombolyse). Dans les autres cas on préférera l'emploi des HBPM car elles sont plus faciles d'utilisation, ne nécessitent pas d'adaptation des doses en fonction de l'hémostase, et induisent moins de Thrombocytopénie Induite par Héparine (TIH) comparé aux HNF.

Le relais de ses anticoagulants injectables par des anticoagulants oraux peut se faire dès que le patient est stable. Les Anti Vitamine K (AVK) nécessitant en moyenne 5 jours d'adaptation thérapeutique, il est nécessaire d'attendre deux dosages à 24 heures d'intervalle en zone thérapeutique (International Normalized Ratio (INR) compris entre 2 et 3) avant d'arrêter l'anti coagulation sous cutanée. Les AVK nécessitent la surveillance régulière du taux d'INR. En cas de MVTE associée à un cancer, il a été démontré que le maintien d'une anticoagulation par HBPM au lieu de l'emploi d'AVK diminue le risque de récurrence de MVTE (24). Parmi les Nouveaux Anti Coagulants Oraux d'action directe (NACO) le rivaroxaban et l'apixaban offrent la possibilité de débiter d'emblée un traitement oral en cas de MVTE confirmée. Les NACO ont l'avantage, contrairement aux AVK, de ne pas nécessiter d'adaptation posologique. Ils sont toutefois contre indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère.

Le traitement fibrinolytique n'est recommandé que lors des EP avec état de choc, avec un relais par HNF par voie intra veineuse dans le but de stopper l'anticoagulation rapidement en cas de complications hémorragiques. Plus le traitement fibrinolytique est débuté rapidement plus il est efficace, cependant il reste intéressant jusqu'à 14 jours après le début des symptômes (25). Le traitement fibrinolytique n'est recommandé que lors des situations clinique graves car il majore considérablement le risque hémorragique : le taux d'hémorragies intra crânienne a été évalué entre 1.9 et 2.2% après fibrinolyse (26)(27)

La durée du traitement anticoagulant recommandée est de 3 mois pour les TVP et les EP avec un facteur déclenchant transitoire majeur (chirurgie récente, immobilisation, fracture de membre inférieur) pour les thromboses idiopathiques la durée du traitement est prolongée jusqu'à 6 mois et au delà.

Le décubitus strict n'est plus recommandé dans les TVP, la reprise de la mobilisation est souhaitable dès que possible (en fonction de l'état général). (3)(28)

- **e– Evolution et Pronostic :**

Comme nous l'avons vu plus haut, le risque évolutif principal de la TVP est la migration d'un embole dans la circulation artérielle pulmonaire créant ainsi une EP. Indépendamment de ce risque, la TVP va dans un tiers à la moitié des cas(29) conduire à l'apparition d'un syndrome post thromboembolique, conséquence de l'altération du système des valvules du réseau veineux résultant de l'hypertension veineuse subit lors de l'évènement thrombotique. Cliniquement il correspond à l'apparition progressive de varices, d'un œdème et de douleurs du membre inférieur. Des troubles trophiques peuvent aussi apparaître, avec développement d'ulcères veineux(4). Le traitement préventif, dont l'intérêt est débattu, comporte essentiellement la mise en place de compression élastique par bas ou chaussette de contention, dès le diagnostic de TVP , et pour une durée minimale de deux ans (28).

Une complication au long terme de l'EP est l'Hyper Tension Artérielle Pulmonaire (HTAP). L'obstruction du réseau artériel pulmonaire peut induire une augmentation de la pression pré-capillaire qui nécessitera une adaptation du fonctionnement cardiaque. L'HTAP ne survient pas forcément suite à une EP : la cause initiale peut également être infectieuse, immunitaire, inflammatoire, carcinologique, endocrinienne. De plus, toutes les EP n'induisent pas une HTAP. L'incidence de l'HTAP n'est pas clairement définie, certaines études l'estiment entre 0.1 et 9.1% à deux ans d'une EP (30)(31)(32). L'HTAP se manifeste par les signes cliniques propres à l'insuffisance cardiaque droite, et le diagnostic est suspecté par l'échographie cardiaque qui permet d'estimer la pression systolique dans l'artère pulmonaire. L'échographie permettra également de voir les conséquences cardiaques de l'HTAP, notamment la dilatation des cavités droites. Le cathétérisme droit permet de confirmer l'HTAP et son origine.

Le risque de récurrence de MVTE varie en fonction du contexte clinique, l'incidence globale annuelle de récurrence de la MVTE ayant été estimée à 7.7%, mais il atteint 14% dans les contextes néoplasiques (33). D'autres études menées sur plusieurs années ont montré une incidence de récurrence la première année de 7% et jusqu'à 22% à 5 ans(34). Ce taux important de récurrence montre à quel point la notion d'antécédents est à prendre en compte lors des situations à risque de survenue d'un événement thrombo-embolique.

De même que pour l'incidence de la MVTE, le taux de létalité est difficile à estimer en raison d'absence d'autopsie systématique. Certaines études ont estimé un taux de mortalité de 9,4% à 28 jours d'une première TVP contre un taux de 15,1% à 28 jours d'une première EP (33). Le pronostic varie en fonction du siège de l'embolie, plus elle est proximale plus le risque de décès est grand, en particulier les premiers jours qui suivent l'EP (31). La survenue d'une EP massive (obstruction vasculaire > 50% en scintigraphie) multiplie par deux le risque de décès à un mois de l'événement thrombo-embolique, cette majoration du risque s'estompant progressivement, jusqu'à un retour à la normale un an (31).

Des études estiment que seulement 7% des EP fatales sont correctement diagnostiquées avant le décès, 34% d'entre elles se présentant comme mort subite (11).

Le décès par EP résulte le plus fréquemment d'une insuffisance ventriculaire droite secondaire d'une part à l'obstruction anatomique d'une ou plusieurs artères pulmonaires, et d'autre part à la sécrétion de sérotonine et de thromboxane A2 produite lors de l'activation plaquettaire qui va induire une augmentation de la résistance vasculaire (35). L'ensemble crée une augmentation de la pression post charge du ventricule droit. Le ventricule droit se dilate et augmente son temps de contraction. Mais si le mécanisme n'est pas suffisant pour assurer un remplissage diastolique correct du ventricule gauche, la pression systémique chute et l'hémodynamique devient instable aboutissant à un état de choc cardiogénique potentiellement létal.

## **B- Physiopathologie de la thrombose veineuse :**

### **- a- La triade de Virchow :**

Les mécanismes physiopathologiques expliquant la survenue d'une thrombose veineuse ont d'abord été décrits par Virchow au milieu du XIX<sup>ième</sup> siècle, et restent d'actualité. La triade de Virchow définit les trois facteurs pathologiques prédisposant à la thrombose :

- La stase veineuse = ralentissement du flux veineux, facteur dans lequel on peut regrouper l'alitement, la compression par un plâtre, la paralysie, l'insuffisance cardiaque, hypovolémie ...
- L'altération de l'endothélium vasculaire = perforation ou effet de cisaillement du vaisseau activant la cascade de la coagulation pour fermer la brèche du vaisseau. Cette altération peut être la conséquence d'un facteur infectieux, d'un envahissement tumoral, d'un traumatisme, ...
- L'hypercoagulabilité = altération de la balance coagulation – fibrinolyse en faveur de la coagulation, soit par des facteurs génétiques, soit par les facteurs acquis (cancer, oestrogénothérapie, ...).

- **b- Physiologie de l'hémostase:**

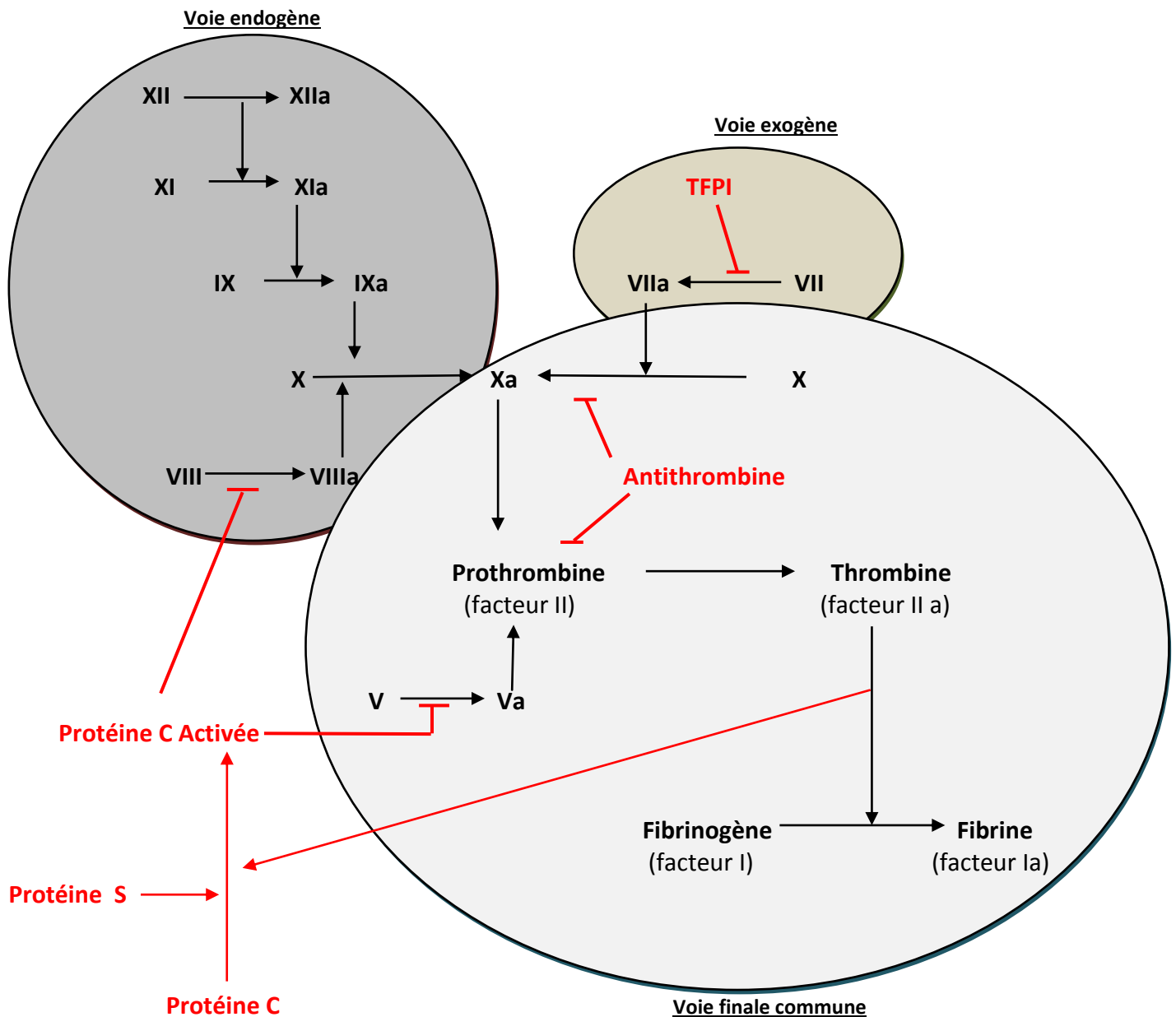
L'hémostase est le phénomène naturel qui mène à la réparation d'une brèche vasculaire, elle se déroule en 3 étapes :

Première étape : hémostase primaire. Cette première étape va permettre la constitution d'un clou plaquettaire (thrombus blanc) pour fermer la brèche vasculaire. Elle fait intervenir les plaquettes contenues dans la circulation sanguine, les cellules endothéliales et deux éléments plasmatiques : le facteur Willebrand et le fibrinogène.

Lorsque survient une brèche vasculaire, la première phase de l'hémostase primaire consiste en une réaction de vasoconstriction localisée ce qui permet de stopper momentanément l'hémorragie ou tout du moins d'en diminuer le débit. Puis la phase d'adhésion plaquettaire se produit par contact des plaquettes avec les structures sous endothéliales, le facteur Willebrand servant de « ciment » entre les plaquettes. La troisième phase de l'hémostase primaire est l'activation plaquettaire qui permet un changement morphologique des plaquettes leur permettant de venir s'étaler sur la paroi vasculaire, entraînant également la synthèse et la libération de thromboxane A2 et de sérotonine ce qui va permettre d'induire un recrutement plaquettaire et leur agrégation (36). Cette phase d'agrégation plaquettaire est le dernier temps de l'hémostase primaire : la formation de plusieurs couches de plaquettes permet une modification de leur conformation les rendant alors capable de fixer le fibrinogène, formant des ponts entre les plaquettes. Le thrombus se solidifie ainsi progressivement jusqu'à constituer une agrégation irréversible. Cette première phase de l'hémostase aboutit donc à la réalisation d'un clou plaquettaire qui stoppe l'hémorragie, mais ce clou plaquettaire est fragile et doit être renforcé.

Deuxième étape : coagulation. Elle met en jeu des éléments cellulaire (plaquettes activés, cellules endothéliales, monocytes et fibroblastes) et des éléments non cellulaires (les facteurs de coagulations et leurs inhibiteurs). Les facteurs de coagulations sont synthétisés par le foie, ils existent sous deux formes : activée et non activée. A l'état actif chaque facteur pourra soit activer un autre facteur soit modifier certaines protéines impliquées ou non dans la coagulation. Pour que la coagulation soit efficace et bien maîtrisée, il existe plusieurs systèmes inhibiteurs : système des anti-thrombines, système protéine C – protéine S et système inhibiteur de la voie extrinsèque. La phase de coagulation a pour but d'aboutir à la transformation du fibrinogène en fibrine. Ces molécules ainsi transformées créent un réseau complexe capable de piéger les globules rouges engendrant un caillot rouge beaucoup plus stable que le clou plaquettaire. Le processus complexe d'activation des différents facteurs de la coagulation s'appelle la cascade de coagulation et est résumé dans le schéma suivant :

Schéma 3 : Cascade de la coagulation



Troisième étape : fibrinolyse. Elle consiste en la dégradation du caillot pour en éviter l'installation et l'extension. Cette phase fait elle aussi intervenir des éléments cellulaires, les monocytes et les cellules endothéliales, ainsi que des éléments plasmatiques, dont le plasminogène. Le plasminogène, une fois activée, devient la plasmine et dégrade le réseau de fibrine en créant des Produits de Dégradation de la Fibrine (PDF) que l'on peut doser sur une prise de sang veineuse, pour nous orienter sur les diagnostics d'EP et de TVP.

Au total l'hémostase est un processus très complexe, faisant intervenir de multiples acteurs à la fois pour mettre en place le clou plaquettaire puis le caillot rouge, mais aussi pour éviter que le processus ne s'emballe et que des thrombi ne viennent obstruer le système veineux.



- **c- Facteurs de risque de survenue d'une MVTE :**

La MVTE est une maladie multifactorielle qui est favorisée par un ensemble de facteurs de risque acquis ou innés. Parmi les facteurs acquis, on distingue les facteurs de risque aigus significatifs et les facteurs de risque majeurs. Dans la plupart des cas, la MVTE survient dans un contexte de cumulation de ces facteurs de risque (36) (38).

1) Facteurs de risque acquis :

i- Facteurs de risque majeurs :

- Antécédent récent de chirurgie générale majeure : on considère comme chirurgie générale majeure les interventions abdominales, thoraciques et du système nerveux central pour lesquelles une anesthésie de plus de 30 mn est nécessaire. Pour chaque type de chirurgie, le risque de survenue d'une thrombose veineuse est différente, d'autant que certaines interventions peuvent contre indiquer une thrombo-prophylaxie (neurochirurgie).

- Antécédent récent de chirurgie orthopédique : les interventions concernant les membres inférieurs induisent également un risque élevé de MVTE. Sans thrombo-prophylaxie entre 40 et 60% des patients opérés pour prothèse totale de hanche ou prothèse totale de genou présentent une TVP(39).

- Antécédent récent de lésion médullaire : l'incidence globale de TVP dans les 3 mois suivant une lésion de la moelle épinière est de 38% et la fréquence d'EP est de 5%(40). Le risque est plus élevé les deux premières semaines qui suivent la lésion. Les causes de cette décroissance ne sont pas clairement connues, mais il semble que l'atrophie musculaire des membres inférieurs ainsi que le développement d'une circulation veineuse collatérale soient en partie responsables de la diminution du risque.

- Antécédent récent de fracture du bassin , de hanche ou d'un os long , ce risque est accru par l'immobilisation plâtrée.

- Antécédent récent d'accident avec traumatismes multiples : ces patients cumulent les risques propres à chaque fracture (en particuliers du bassin et des os long), ainsi qu'un temps de convalescence plus long.
  
- Antécédent de néoplasie : l'augmentation du risque à particulièrement été démontrée pour les patients ayant subi une intervention pour affection maligne comparé à ceux ayant subi une intervention chirurgicale pour une pathologie bénigne. La fréquence de survenue d'un événement thrombo-embolique est de deux à trois fois plus importante en cas de cancer. Le mécanisme physiopathologique est mal connu, mais plus le cancer est avancé plus le risque est important. La chimiothérapie augmente également le risque.
  
- Antécédent d'infarctus du myocarde : c'est également un risque de TVP, sans qu'il soit établi que ce soit un mécanisme direct et non pas une cumulation de facteurs indirects (stase veineuse de l'insuffisance cardiaque congestive, alitement, âge du patient).
  
- Insuffisance cardiaque congestive et insuffisance respiratoire : 15 % des patients hospitalisés pour une insuffisance cardiaque de stade III ou IV présentent une MVTE s'ils ne reçoivent pas une anticoagulation préventive (20). De la même manière, une insuffisance respiratoire de stade III ou IV induit un risque de 16% de développer une MVTE.(38)

ii- Facteurs de risque significatifs :

- Antécédents de TVP : certaines études ont montré un risque 8 fois plus important de développer un nouvel épisode au cours d'une période à haut risque par rapport aux patients n'ayant jamais eu d'antécédent thrombo-embolique. (38)

- L'âge : l'incidence annuelle passe de moins de 0,05 ‰ avant 15 ans à des valeurs de l'ordre de 4,5 à 6 ‰ chez les patients âgés de plus de 80 ans, l'incidence augmente surtout passé 60 ans (41) :

Figure 1 : Incidence annuelle des MVTE en fonction de l'âge

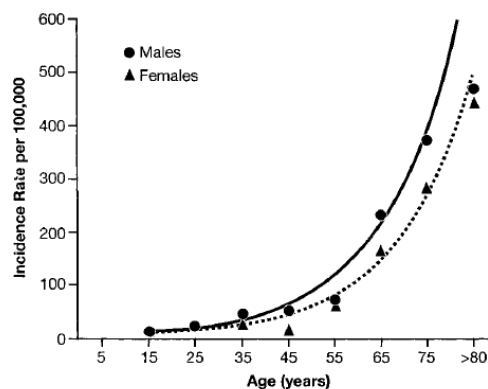


Figure 1. Annual incidence of VTE among residents of Worcester MA 1986, by age and sex.

Source: White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. Circulation. 17 juin 2003 (18)

- Obésité : Le surpoids est défini comme un BMI (Body Mass Index)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ , et l'obésité est défini comme un BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Un BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  semble doubler le risque de survenue d'EP (42)

- Immobilité : 15 % des patients alités pendant moins d'une semaine avant leur décès présentent une TVP à l'autopsie, tandis que la prévalence passe à 80 % pour une durée d'alitement plus longue. Mais ce risque existe également pour les patients non hospitalisés où les périodes d'immobilité sans alitement font aussi augmenter le risque de MVTE. C'est le cas par exemple du syndrome de la classe économique où une étude a montré qu'après un vol de 8 heures, 10 % des passagers présentent une TVP asymptomatique (43).

- Présence de varices : ce facteur de risque est controversé, en particulier parce que l'importance des varices est subjectif.

- Grossesse et post-partum : l'EP est la première cause de mortalité maternelle. Le risque est particulièrement élevé au troisième trimestre de grossesse et les 6 premières semaines du post-partum. Certaines études ont montré un risque de MVTE multiplié par 5 pendant la grossesse, et par 60 les 3 premiers mois après l'accouchement(44).
- Contraception orale : le risque a particulièrement été médiatisé pour les pilules oestro-progestative de 3<sup>ième</sup> et 4<sup>ième</sup> génération, avec une augmentation du risque par 4 pour les 3<sup>ième</sup> générations. Il existe également un risque multiplié par 3 pour les pilules de seconde génération.
- Traitement Hormonal Substitutif (THS) de la ménopause : la présence d'œstrogène majore le risque de thrombose. De même que pour les traitements hormonaux donnés chez l'homme pour le cancer de prostate.

## 2) Facteurs de risque biologiques :

De nombreuses maladies génétiques sont responsables d'une majoration du risque de survenue de MVTE. Comme nous l'avons vu il existe de nombreux intervenants dans la physiologie de l'hémostase, et chaque acteur est susceptible de poser problème dans la chaîne de réaction.

- Déficit en anti-thrombine : l'anti-thrombine joue un rôle anticoagulant en inhibant la formation de thrombine. Une étude a montré que passé l'âge de 50 ans, 85% des patients présentant un déficit en anti-thrombine ont déjà eu un événement thrombo-embolique (45)(38)

- Déficit en protéine C et en protéine S : ces molécules ont un rôle d'anticoagulant naturel dans la cascade de coagulation. La prévalence de déficit dans la population générale est faible et estimée à 1/500 000 pour les déficits sévères (46). 50% des hétérozygotes auront au moins un événement thromboembolique avant 50 ans. (47)

- Résistance à la protéine C activée secondaire à la mutation Leiden du facteur V. C'est une mutation très fréquente dans la population européenne : entre 4 et 6 % de la population est hétérozygote, elle est en revanche beaucoup plus rare dans les populations non caucasienne(48).

- Mutation G20210A du gène de la prothrombine (facteur II). Comme pour la mutation du facteur V, la prévalence est plus importante dans la population caucasienne, elle est estimée entre 1,7 et 3% , et cette mutation triple le risque relatif de survenue d'une thrombose (49)

- Hyperhomocystéinémie. L'homocystéine est un acide aminé, dont le rôle est débattu quant à son association avec la MVTE. Les causes d'hyperhomocystéinémie sont nombreuses et pas seulement génétiques : on la retrouve en cas d'insuffisance rénale et de carence en vitamine B6, B12 et en acide folique.

- Le syndrome des antiphospholipides. La prévalence des anticorps antiphospholipides n'est pas connue exactement. Elle est estimée entre 2 et 5% de la population générale. La maladie est caractérisée par la présence d'anticorps sériques antiphospholipides, elle peut être secondaire (cancer, infection, lupus érythémateux systémique, ...) ou primaire (idiopathique). La prévalence de thrombose veineuse chez les patients ayant des anticorps antiphospholipide est estimée entre 6 à 8% en dehors de toute pathologie aiguë.

## **II- Justification de l'étude : risque de MVTE et hospitalisation en milieu médical**

### **A- Etat des lieux :**

La plupart des patients hospitalisés dans des services de médecine combinent plusieurs facteurs de risque de survenue de MVTE, que ce soit des facteurs acquis ou innés : près de 80% des patients hospitalisés ont au moins un facteur de risque de survenue d'une MVTE, 50% ont au moins 2 facteurs de risque et 20% ont 3 facteurs ou plus (50) (51).

Sans prophylaxie, le risque est estimé entre 10 et 40% dans les services de médecine et de chirurgie générale, et entre 40 et 60% dans les services de chirurgie orthopédique.(52). Les études épidémiologiques ont montré une utilisation beaucoup plus systématique de thrombo-prophylaxie dans les services de chirurgie, en particulier orthopédique : 95% des patients hospitalisés pour fracture de hanche ou arthroplastie de la hanche ou du genou reçoivent une anticoagulation préventive, en revanche dans les services de médecine seul 40 % des patients en bénéficient malgré une situation clinique justifiant la prévention (51) (53). Les raisons données à cette différence de pratique sont :

- une stratification du risque thrombo-embolique plus simple dans un contexte chirurgical, car l'acte opératoire est à lui seul un facteur de risque majeur de survenue d'une MVTE, tandis que lors d'une hospitalisation en milieu médicale c'est surtout par une somme de situations et de facteurs de risque que se fait l'indication de la thrombo-prophylaxie.

- Les études menées dans les services de chirurgie orthopédique ont démontré qu'un traitement préventif réduisait significativement l'incidence des EP fatales ainsi que le taux de décès quel qu'en soit la cause(54). Au contraire, dans les études menées dans les services de médecine, il n'y avait pas de réduction des événements thrombo-emboliques symptomatiques (20)(21)(55), et même s'il y avait une réduction du taux d'EP fatales, la prophylaxie n'avait pas d'impact sur le taux global de décès (1) (56) (57)

C'est ainsi que les dernières recommandations nord-américaines de thrombo-prophylaxie pour les patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë sont passées du grade 1A (preuve scientifique établie) au grade 1B (présomption scientifique) et ne recommandent la prophylaxie que pour les patients qui sont à haut risque de thrombose (9ième édition de l'American College of Chest Physicians (ACCP) datant de 2012 pour la prévention de la thrombose et les traitements anti-thrombotiques).

## B- Etudes portant sur la prophylaxie en milieu médical :

Trois études majeures ont eu pour but de comparer l'efficacité de différents traitements anticoagulants contre placebo. Il s'agit des études MEDENOX en 1999, PREVENT en 2004, et ARTEMIS en 2006. Les principales caractéristiques de ces études sont exposées dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Précédentes études sur la prophylaxie des MVTE en milieu médical

	Type d'étude	Traitement étudié	Critères d'inclusion	Résultats
<b><u>MEDENOX</u></b> (1999)(20)	Double aveugle randomisée, n = 1102	ENOXAPARINE 40mg ou 20mg vs placebo, traités pendant 1 à 14 jours.	Age > 40ans Hospitalisation ≥ 6 jours Immobilisation ≤ 3 jours Facteur de risque de MVTE	-Incidence des événements thromboemboliques significativement diminuée sous 40mg. -Absence de bénéfice entre 20mg et placebo. -Absence d'effet secondaire significatif entre le groupe placebo et les deux autres groupes.
<b><u>PREVENT</u></b> (2004)(55)	Etude internationale, multicentrique, réalisée en double aveugle, randomisée, n=3706	DALTEPARINE 5000ui vs placebo, pendant 14 jours	Etat de santé requérant une hospitalisation d'au moins 4 jours, sans avoir été immobilisé plus de 2 jours avant l'hospitalisation.	-Réduction significative de l'incidence de MVTE -Majoration du risque hémorragique
<b><u>ARTEMIS</u></b> (2006)(21)	Etude double aveugle contre placebo, randomisée, multicentrique et internationale n=849	FONDAPARINUX 2,5mg vs placebo, pendant 6 à 14 jours.	Patients hospitalisés pour affection médicale aigue. Exclusion des patients à risque hémorragique important.	-Diminution du risque relatif d'événements thrombo-embolique -Pas de majoration du risque hémorragique



Les critères d'inclusion de l'étude MEDENOX avaient été retenus par l'ACCP en 2004 pour identifier les patients justifiant d'une thrombo-prophylaxie au cours d'une hospitalisation pour une affection médicale aiguë.

Depuis 2012, l'ACCP a dégradé le niveau de recommandation (IB), et ne recommande l'emploi de la thrombo-prophylaxie que pour les patients ayant un fort risque de thrombose selon le score de Padoue. Il n'est pas recommandé de faire une thrombo-prophylaxie pour les patients à faible risque de thrombose selon le score de Padoue, les patients présentant une hémorragie ou ceux qui risquent de présenter une hémorragie.

Tableau 4 : Score de Padoue estimant le risque de MVTE lié à une hospitalisation en milieu médical (d'après ACCP 2012)

<b><u>Facteur de risque</u></b>	<b><u>Points</u></b>
Cancer actif	3
Antécédent de MVTE (thrombose superficielle exclue)	3
Mobilité réduite	3
Thrombophilie connue	3
Traumatisme/chirurgie récente ( $\leq 1$ mois)	2
Age $\geq 70$ ans	1
Insuffisance cardiaque/respiratoire	1
Infarctus du myocarde aigu ou AVC ischémique	1
Infection aiguë et/ou affection rhumatologique	1
Obésité ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ )	1
Traitement hormonal	1

Score  $\geq 4$  haut risque de thrombose

**C- Thèse du Dr HEMON : peut-on éviter la survenue de la maladie veineuse thrombo-embolique dans les trois mois qui suivent une hospitalisation pour une affection médicale aiguë ?**

Dans la thèse réalisée par le Dr Florence HEMON en octobre 2011 à partir des données de l'étude EDITH, il avait été montré que près de 18% des patients avec MVTE avaient été hospitalisés pour une affection médicale aiguë dans les trois mois ayant précédés l'événement thrombo-embolique. Parmi ces patients, 58,5% auraient dû recevoir une thrombo-prophylaxie selon les critères de l'étude MEDENOX, mais elle n'a pourtant été prescrite que chez la moitié des patients et n'était adéquate que dans 82,5% des cas. Parmi les patients ne devant pas recevoir de prophylaxie selon les critères MEDENOX, 75% avaient plus de 63 ans et 25,6% avaient un antécédent de MVTE. Ces résultats montrent l'importance de l'âge et des antécédents personnels de MVTE dans les facteurs de risque de développer une MVTE. Enfin, 40,6 % des patients ayant thrombosé après une hospitalisation en service de médecine ont eu un événement thrombo-embolique malgré une thrombo-prophylaxie, peut-être en raison d'une durée de traitement trop courte.

#### **D- Objectifs de l'étude :**

L'objectif principal de cette étude était d'estimer le risque de MVTE associé à l'hospitalisation pour une affection médicale aiguë parmi les patients inclus dans l'étude cas-témoins EDITH. Nous avons également cherché à décrire les pratiques professionnelles de thrombo6prophylaxie en milieu médical chez les témoins (les données concernant les cas ayant été recueillies au cours du travail du Dr HEMON) et de prendre en compte cette prophylaxie dans l'estimation du risque de MVTE associé à l'hospitalisation.

### **III- Méthode :**

#### **A. Etude EDITH :**

L'étude EDITH est menée par le CHU de Brest depuis mai 2000. Cette étude a pour but d'identifier les différents facteurs de risque de survenue d'une TVP ou d'une EP. C'est une étude cas-témoin, les cas prévalents représentant les patients ayant une MVTE objectivée (TVP ou EP), ils ont été inclus dans l'étude après recueil d'un consentement éclairé. A chacun de ces cas, à été apparié un patient témoin, qui ne présentait pas de MVTE, du même âge à deux ans près, de même sexe, hospitalisé dans le même service, la même année et présentant les mêmes circonstances favorisant. Lorsqu'il n'y avait pas de facteurs de risque majeurs de survenue d'une MVTE (immobilisation plâtrée, chirurgie récente, cancer actif, grossesse ou post-partum) la thrombose était considérée comme idiopathique. L'objectif principal de l'étude EDITH était d'évaluer l'interaction entre l'hyperhomocystéinémie et la mutation du gène du facteur V avec une estimation du risque liée à la conjonction des deux facteurs.

Une enquête cas – témoin est adaptée pour l'étude de maladie de faible incidence (1 à 2 pour 1000 cas par an) et d'autant plus lorsque les étiologies sont multifactorielles. Les études prospectives impliquent la constitution d'une cohorte de plusieurs milliers de sujets et l'utilisation d'une cohorte préexistante centrée sur le risque d'événement cardio-vasculaire, ce qui est difficile en raison de la spécificité des facteurs de risque veineux.

## **B. Population de l'étude**

### **a- Définition des sujets de l'étude EDITH :**

Critères d'inclusion (pour les patients cas et témoins) :

- Sujet âgé de plus de 18 ans et de nationalité française.
- Habitant dans la région brestoise.
- Acceptant de participer à l'étude.

Critères de non inclusion (pour les patients cas et témoins)

- Age inférieur à 18ans.
- Antécédents de MVTE (pour les patients témoins)
- Traitement anticoagulant (pour les patients témoins)
- Domicile principal hors de la région brestoise
- Nationalité étrangère
- Incapacité de communiquer (trouble du langage, troubles neuro-psychiatriques, étranger)
- Refus de participer.

### **b- Modalité de recrutement des patients témoins :**

Pour notre analyse nous nous sommes intéressés aux patients ne présentant pas de MVTE.

Nous avons retenu les patients inclus comme témoin dans l'étude EDITH entre mai 2000 et octobre 2007, hospitalisés pendant au moins 3 jours dans un service de médecine, pour une affection médicale aiguë, le dossier de chaque patient a été étudié pour retrouver les éventuelles hospitalisations survenues 3 mois avant l'inclusion à l'étude. Nous avons exclu les patients hospitalisés exclusivement dans les services de psychiatrie et de soins de convalescence.

Les caractéristiques des patients avaient été recueillies au moment de l'inclusion à l'étude, par un interrogatoire standardisé et un numéro d'anonymat avait été donné à chaque dossier.

Les données propres à chaque hospitalisation (type de prévention faite, présence d'un facteur de risque majeur de MVTE) étaient recherchées dans chaque dossier d'hospitalisation.

**c- Paramètres recueillis :**

1) Données concernant l'hospitalisation

Les paramètres recueillis ont été : le ou les motifs principaux d'hospitalisation, le ou les services où d'hospitalisation, la date d'entrée et de sortie, la présence d'une insuffisance rénale (clearance de la créatinine <30ml/mn) et l'existence d'une contre indication aux anticoagulants selon les critères de l'Afssaps.

Nous avons déterminé s'il y a avait ou non une indication à un traitement préventif en utilisant les critères MEDENOX à savoir :

- Soit la présence d'un facteur de risque majeur : insuffisance cardiaque stade III ou IV, affection respiratoire aiguë grave, déficit moteur des membres inférieurs de moins de 30 jours, infarctus du myocarde de moins de 30 jours.
- Soit la présence d'une situation à risque (infection aiguë sévère, affection rhumatologique aiguë ou pathologie inflammatoire aiguë) associée à un ou plusieurs facteurs de risque significatifs (âge supérieur ou égal à 75 ans, antécédent de MVTE, cancer évolutif, obésité, insuffisance veineuse chronique, traitement oestrogénique, insuffisance cardiaque chronique, insuffisance respiratoire chronique, grossesse ou post partum de moins de 30 jours).

2) Données concernant la thrombo-prophylaxie :

Les paramètres recueillis ont été : le type de molécule utilisée, HBPM (enoxaparine (lovenox), tinzaparine (innohep), daltéparine (fragmine), nadroparine (fraxiparine) ou HNF (héparine calcique (calciparine)) ainsi que la durée du traitement et la dose administrée.

Un codage a été attribué à chaque cas de changement de traitement (changement de molécule ou de posologie) qui pouvait survenir au cours de l'hospitalisation.

L'ensemble de ces paramètres recueillis ont été comparés avec les mêmes paramètres recueillis par le Dr HEMON chez les patients cas. Un appariement entre cas et témoins a été réalisé selon l'âge, le sexe, le secteur d'hospitalisation, et le caractère idiopathique de la MVTE.

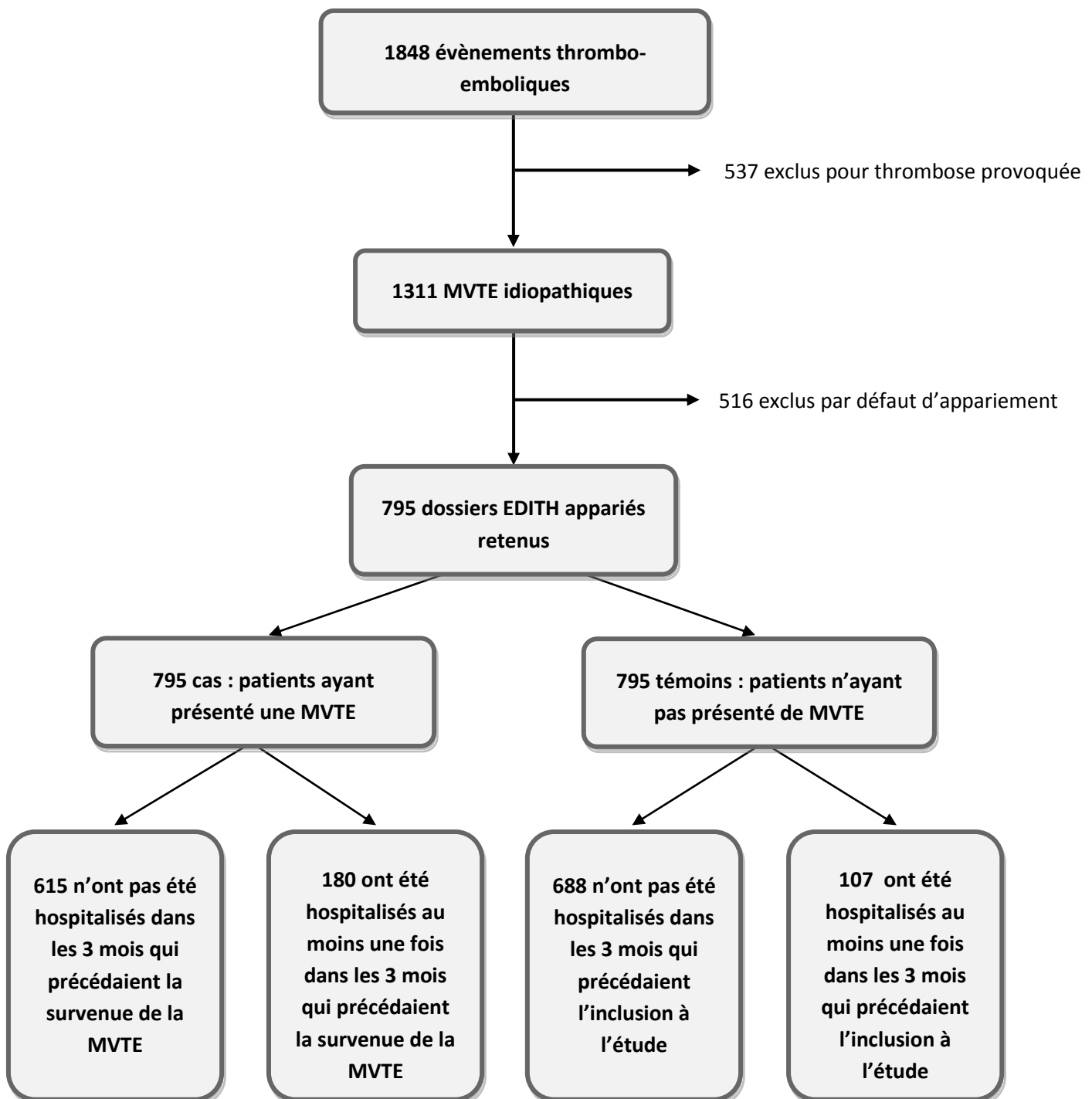
### 3) Analyse statistique :

Les résultats sont exprimés en pourcentage ou en moyenne +/- écart-type. Les proportions ont été comparées à l'aide du test du khi deux ou du test exact de Fisher selon leurs conditions d'application et les moyennes ont été comparées à l'aide du test T de Student. Le risque de MVTE associé à l'hospitalisation a été estimé à l'aide d'un modèle de régression logistique tenant compte de l'appariement des patients. Les éventuels facteurs de confusion ont été inclus dans le modèle de régression dans l'analyse multivariée. Un terme d'interaction a été ajouté dans le modèle de régression afin de stratifier l'analyse sur l'âge tout en tenant compte de l'appariement des cas et des témoins. Le risque de MVTE est exprimé à l'aide d'un Odds Ratio (OR) et de son intervalle de confiance à 95% (IC 95%).

#### **IV- Résultats :**

Entre mai 2000 et novembre 2008, 1848 patients avec un événement thrombo-embolique ont été inclus dans l'étude EDITH. 537 cas ont été exclus en raison de la présence d'un facteur de risque majeur de MVTE (membre plâtré, suite d'une intervention chirurgicale, ...) et 516 ont été exclus par défaut d'appariement. Au total 795 paires ont pu être analysées. Cette répartition des patients de l'étude est résumée dans la figure 2 :

Figure 2 : Répartition de patients de l'étude cas-témoins





Les renseignements cliniques concernant chaque patient ont été collectés lors de l'inclusion à l'étude, le tableau 5 en récapitule les principaux résultats.

Tableau 5 : caractéristiques de la population.

<u>Caractéristiques</u>	Cas (n = 795)	Témoins (n = 795)	p
Age (moyenne +/- écart type)	67.1 +/-13.3	67.3 +/-14.8	1
Sexe (femmes, %)	443 (55.7%)	443 (55.7%)	1
Antécédents MVTE	235 (29.6%)	0 (0%)	
IMC > 30 (%)	142 (17.9%)	111 (14.0%)	0.04
THS	41 (9,3%)	23 (5,2%)	0,03
Contraception Orale	45 (10,2%)	24 (5,4%)	0.01
Traitement hormonal	86 (19,4%)	47 (10,6%)	<0.01
Donnée manquante concernant un traitement hormonal	1 (0.2%)	4 (0.9%)	0.37

L'âge moyen des patients était de 67 ans, 55.7% étaient des femmes. Au total, 17.9% des cas étaient obèses (BMI > 30), contre 14% des témoins. Chez les femmes, l'utilisation du THS était plus fréquente chez les cas (9,3%) que chez les témoins (5.2%)

Parmi les cas, 22.6% (n=180) avaient été hospitalisés au moins une fois dans les 3 mois qui précédaient leur événement thromboembolique contre 13.5% (n=107) pour les témoins (Tableau 6). Ainsi, le risque de MVTE dans les 3 mois suivant une hospitalisation pour une affection médicale aiguë était multiplié par deux (OR : 1,87 ; IC 95% 1.43 - 2.44).

**Tableau 6** : Comparaison du nombre d'hospitalisations chez les cas et chez les témoins

	Cas (n=795)	Témoins (n=795)	Odds ratio
Patients ayant été hospitalisés au moins 1 fois dans les 3 mois qui précédaient l'inclusion à l'étude	<b>180 (22.6%)</b>	<b>107 (13.5%)</b>	<b>1.87 (1.43 – 2.44)</b>
Patients n'ayant été hospitalisés qu'une fois dans les 3 mois qui précédaient l'inclusion à l'étude	160 (88.9%)	40 (37.4 %)	
Patients ayant été hospitalisés 2 fois dans les 3 mois précédents l'inclusion	20 (11.1)	51 (47.7 %)	
Patients ayant été hospitalisés 3 fois dans les 3 mois précédents l'inclusion	0	13 (12.1 %)	
Patients ayant été hospitalisés 4 fois dans les 3 mois précédents l'inclusion	0	2 (1.9 %)	
Patients ayant été hospitalisés 5 fois dans les 3 mois précédents l'inclusion	0	0	
Patients ayant été hospitalisés 6 fois dans les 3 mois précédents l'inclusion	0	1 (0.9 %)	

Notons que parmi les patients hospitalisés, les cas ont eu un nombre moins important d'hospitalisations que les témoins : 88.9 % des cas n'ont été hospitalisés qu'une fois, contre 37.4% chez les témoins ; 11.1 % des cas ont été hospitalisés 2 fois contre 47.7% chez les témoins ; aucun cas n'a été hospitalisé plus de deux fois dans les 3 mois qui précédaient la survenue d'une MVTE, contre 14.9% des témoins.

Notre étude a également permis pour chaque hospitalisation de savoir si une anti-coagulation préventive était indiquée selon les critères de l'étude MEDENOX, et si cette anti-coagulation avait été prescrite ou non. Ces résultats sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Caractéristiques de chaque hospitalisation des cas et des témoins

	Cas ayant été hospitalisés dans les 3 mois précédents	Témoins ayant été hospitalisés dans les 3 mois précédents
Nombre total d'hospitalisations	200	195
<u>Prévention indiquée</u>	98 (49.0 %)	111 (56.9%)
Prévention effectuée	46 (46.9%)	52 (46.8%)
Prévention non effectuée malgré l'indication	45 (45.9%)	37 (33.3%)
Données manquantes concernant la réalisation ou non de la prévention chez les patients qui avaient une indication.	7 (7.1%)	22 (19.8%)
Données manquantes concernant l'indication ou non à une prévention	36 (18.0%)	7 (3.6%)
<u>Prévention non indiquée</u>	66 (33.0%)	77 (39.5%)
Prévention effectuée sans indication	17 (25.8%)	19 (24.7%)
Prévention non effectuée	49 (74.2%)	51 (66.2%)
Données manquante concernant la réalisation ou non de la prévention chez les patients qui n'avaient pas d'indication au traitement	0 (0%)	7 (9.1%)

On constate que sur les 200 hospitalisations parmi les cas, 98 (soit 49%) nécessitaient une anticoagulation selon les critères MEDENOX, pourtant cette prévention n'était réalisée que dans 46.9% des hospitalisations. Pour les témoins sur 195 hospitalisations, 111 nécessitaient une prévention (soit 56.9%) et là encore la prévention n'était pourtant effectuée que dans 46.8 % des hospitalisations. Toutefois, il existe dans les deux groupes une proportion relativement importante d'hospitalisation (7.1% et 19.8%) où l'on ne sait pas s'il y a eu ou non prescription d'un traitement préventif.

Concernant les hospitalisations pour lesquelles il n’y avait pas d’indication à mettre en place un traitement anticoagulant : 25.8% des cas ont tout de même été traités et cette proportion était de 24.7% chez les témoins.

Les caractéristiques des cas et des témoins de MVTE sont exposées dans le tableau 8.

**Tableau 8** : Caractéristiques des patients hospitalisés au moins une fois dans les trois derniers mois.

	<b>Cas N=795</b>	<b>Témoins N=795</b>
Pas d’hospitalisation	615 (77,4%)	688 (86,5%)
Au moins une hospitalisation dans les 3 mois	147 (18.5%)	91 (11.4%)
Prophylaxie indiquée	96 (65.3%)	59 (64.8%)
Prophylaxie non indiquée	51 (34.7%)	32 (35.2%)
Prophylaxie non faite	79 (53.7%)	44 (48.4%)
Prophylaxie faite	68 (46.3%)	47 (51.6%)
Présence d’une contre indication à la prophylaxie	16 (10,9%)	1 (1,1%)
Données manquantes	33 (4.2%)	16 (2.0%)

Nous avons pu estimer le risque de MVTE associé à l’hospitalisation pour une affection médicale aiguë en fonction de l’indication ou non à une thrombo-prophylaxie, ces résultats sont présentés dans le tableau 9 :

**Tableau 9 : Risque de MVTE associé à l'hospitalisation pour une affection médicale aiguë dans les trois derniers mois**

	<b>OR (IC 95%)*</b>		
	<b>Total</b>	<b>&lt;75 ans</b>	<b>&gt;75 ans</b>
Pas d'hospitalisation	1	1	1
Hospitalisation dans les 3 mois	1,84 (1,38-2,48)	1,50 (1,01-2,21)	2,38 (1,53-3,70)
Prophylaxie indiquée	1,82 (1,30-2,57)	1,42 (0,89-2,26)	2,44 (1,45-4,10)
Prophylaxie non indiquée	1,90 (1,19-3,04)	1,66 (0,89-3,08)	2,25 (1,10-4,62)
Prophylaxie non réalisée	2,13 (1,43-3,17)	2,11 (1,28-3,49)	2,07 (1,09-3,96)
Prophylaxie réalisée	1,60 (1,09-2,37)	0,89 (0,50-1,61)	2,66 (1,50-4,69)

\* Ajusté sur l'âge.

On peut donc retenir des tableaux 8 et 9 :

- Globalement, l'hospitalisation pour une affection médicale aiguë est associée à un doublement du risque de MVTE (OR 1,84 (IC 95% 1,38-2,48)).
- L'indication ou non de la thrombo-prophylaxie au cours de ces hospitalisations ne modifie pas le risque de MVTE (OR 1,82 (IC 95% 1,30-2,57) et OR 1,90 (IC 95% 1,19-3,04).
- Le risque de MVTE associé à l'hospitalisation pour une affection médicale aiguë paraît plus important après 75 ans (OR 1,50 (IC 95% 1,01-2,21) avant 75 ans, OR 2,38 (IC 95% 1,53-3,70) après 75 ans).
- Une thrombo-prophylaxie non réalisée est associée à un doublement du risque de MVTE (OR 2.13 (IC 95% 1.43 – 3.17)) quel que soit l'âge des patients (OR 2.11 (IC 95% 1.28 – 3.49) avant 75 ans et OR 2.07 (IC 95% 1.09 – 3.96) après 75 ans).

- En revanche lorsque la prophylaxie est réalisée, le risque de MVTE associé à l'hospitalisation n'est plus significatif chez les patients de moins de 75 ans (OR 0,89 (IC 95% 0,50-1,61)) et est multiplié par 2,5 après 75 ans (OR 2,66 (IC 95% 1,50-4,69)).

Si l'on exclut de l'analyse les paires comprenant des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë et qui présentaient une contre indication à l'anticoagulation préventive (16 cas, 1 témoin) les mêmes tendances ont été observées avec cependant une perte de puissance (OR 1,65 (IC 95% 1,08-2,53) pour le risque de MVTE en l'absence de prophylaxie, OR 1,82 (IC 95% 1,19-2,78) pour le risque de MVTE prophylaxie faite ; OR 1,84 (IC 95% 0,93-3,63) pour le risque de MVTE en l'absence de prophylaxie chez les patients de plus de 75 ans et OR 2,43 (IC 95% 1,37-4,32) pour le risque de MVTE prophylaxie faite chez les patients de plus de 75 ans).

Les autres caractéristiques comparatives des cas et des témoins sont présentées en annexes, ainsi que la répartition des pratiques thérapeutiques concernant les différentes molécules des traitements préventifs.

## **V- Discussion :**

Notre étude a permis d'estimer que le risque de MVTE était multiplié par deux (OR : 1.87 IC 95% 1.43 – 2.44) dans les trois mois suivant une hospitalisation pour une affection médicale aiguë. Ce résultat est intéressant, car peu d'estimations de ce risque étaient disponibles jusqu'à présent. L'identification d'une indication de la thrombo-prophylaxie selon les critères MEDENOX ne semblait pas modifier le risque de MVTE associé à ces hospitalisations. Lorsque la prophylaxie n'était pas prescrite, le risque de MVTE restait significatif quel que soit l'âge des patients. Par contre, lorsque la prophylaxie médicamenteuse était réalisée, nous avons observé une réduction du risque de MVTE chez les patients âgés de moins de 75 ans (OR 0,89 (IC 95% 0,50-1,61)) mais pas chez les patients de plus de 75 ans (OR 2,66 (IC 95% 1,50-4,69)). Dans la littérature, l'estimation du risque de MVTE lié à l'hospitalisation a été pour la première fois décrite par Heit en 2000 (58). Heit a utilisé une étude cas témoin portant sur 1250 patients (625 cas et 625 témoins) entre 1976 et 1990 dans le comté d'Olmsted au Minnesota. Dans cette étude, l'hospitalisation ou le fait de vivre en maison de retraite médicalisée multiplie par 8 le risque de survenue de MVTE (OR 8.0 (IC95% 4.5 – 14.2)). L'hypothèse avancée pour expliquer cette majoration du risque de MVTE est le cumul des risques liés à l'alitement et à la présence d'une affection médicale aiguë. Dans notre étude, le risque de MVTE associé à l'hospitalisation pour une affection médicale aiguë chez les patients de plus de 75 ans était identique que la prophylaxie ait été prescrite ou non (OR 2,66 (IC 1,50 – 4,69) et OR 2,07 (IC 1,09 – 3,96)). Ces résultats sont discordant avec les résultats des études MEDENOX et PREVENT, puisque les analyses des sous-groupes des patients âgés de plus de 75ans montraient une meilleure réponse au traitement préventif (59). Dans l'étude PREVENT par exemple, l'effet de l'anticoagulation semblait plus efficace chez les plus de 75 ans (RR = 0.52 (IC95% 0.31-0.87) chez les plus de 75 ans, RR = 0.61 (IC95% 0.36-1.03) chez les moins de 75 ans)(60). Cette différence de résultats peut s'expliquer par le fait que les patients de notre étude ne représentent pas la même fraction de la population car ils ne sont pas sélectionnés en fonction de la pathologie motivant l'hospitalisation, ni en fonction de leurs comorbidités. De plus, nous avons analysé des événements thromboemboliques symptomatiques survenant jusqu'à 3 mois après une hospitalisation, au contraire des études de prophylaxie dans lesquelles la majorité des événements étaient asymptomatiques et dépistés dans le mois suivant l'admission. Il est possible que la pathologie sous-jacente contribue encore au risque de MVTE au-delà de la période d'hospitalisation. Une autre explication pourrait être un manque de puissance de notre étude. Les intervalles de confiance des risques de MVTE étant assez larges, il est possible que le risque lié à l'hospitalisation sans prophylaxie soit aux alentours de quatre et le risque avec prophylaxie aux alentours de 1,5.

Si l'on analyse nos résultats en fonction de l'âge des patients, notre étude a permis de montrer que le risque de survenue d'une MVTE est particulièrement élevé chez les patients de plus de 75 ans : le risque est multiplié par 2.5 qu'il y ait ou non une indication à la thrombo-prophylaxie (OR 2.38 (IC 95 % (1.01 – 2.21)), alors que le risque est multiplié par 1.5 chez les patients de moins de 75ans (OR 1,50 (IC 95% 1,01-2,21)). A partir des années 1980, plusieurs études ont démontré que l'âge était un facteur de risque indépendant de survenue de MVTE (61)(62). L'étude EPI-GETBO réalisée en 2000 a montré une nette différence d'incidence de la MVTE en fonction de l'âge. En effet, l'incidence est de 0,5 pour mille dans la population entre 20 et 39 ans contre 1% pour la population âgée de plus de 75 ans (23). Par ailleurs, l'étude TADEUS avait montré que la prévalence de la MVTE asymptomatique chez des patients admis dans un service de médecine pour une autre raison que la MVTE était de 17% chez les patients de plus de 80 ans contre 1,8% avant 55 ans (63). Par comparaison, dans l'étude MEDENOX l'incidence de MVTE était de 0% dans la tranche d'âge 40-49 ans, 6,4% entre 60 et 69 ans, et de 19% pour les patients de plus de 80 ans (59).

Dans notre étude nous avons constaté qu'il persiste des échecs à la prévention : malgré l'emploi d'une thrombo-prophylaxie aux doses adaptées, il peut survenir un événement thrombo-embolique. Il est à noter que la prescription était considérée comme adéquate uniquement lorsque les patients avaient reçu une même prophylaxie pendant au moins 6 jours consécutifs à une posologie adaptée. Nous avons retenu le délai de six jours car c'est cette durée qui est considérée comme minimum adéquate dans les autres études, en particulier les grands essais de prévention. Cependant, nous n'avons pas analysé nos résultats en fonction de la durée d'hospitalisation ni du ratio durée de prévention par rapport à la durée d'hospitalisation. La survenue d'un événement thrombo-embolique malgré la réalisation d'une thrombo-prophylaxie peut être due à une durée trop courte de prévention. Les recommandations actuelles préconisent une prévention pour une durée de 7 à 14 jours (28). Une analyse de sous-groupe portant sur l'étude EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous ThromboEmbolicism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) a montré une réduction significative de l'incidence des MVTE grâce à une utilisation prolongée à 28 jours de la thrombo-prophylaxie avec une différence de risque absolue de - 1.53% (IC95% -2.54 ; -0.52) en particulier pour les patients de plus de 75 ans et les patients alités (64). Une autre explication pourrait être une dose insuffisante chez les patients âgés : une augmentation de la dose de la prophylaxie pourrait être nécessaire pour obtenir un bénéfice chez les patients les plus âgés. Toutefois, les patients les plus âgés sont aussi les plus à risque de développer une hémorragie



majeure sous anticoagulant ce qui rend probablement impossible l'augmentation de la dose de la thrombo-prophylaxie.

Dans notre étude, nous constatons que la thrombo-prophylaxie n'a été effectuée que chez 46.8% des témoins et chez 46.9% des cas alors qu'il y avait une indication à cette thrombo-prophylaxie selon les critères MEDENOX. Dans l'étude ENDORSE cette proportion était similaire (39,5% des cas) (53). Il reste donc une proportion importante de patients qui devraient recevoir une thrombo-prophylaxie. Plusieurs stratégies ont été proposées afin d'augmenter la proportion de patients qui reçoivent ce traitement :

- La mise en place d'un protocole opérationnel sous forme écrite. Une étude a montré que ces protocoles sont d'autant plus efficaces lorsqu'ils comportent des rappels contextualisés qui surviennent à des moments clés de la prise en charge des patients (décision d'hospitalisation, prescription d'examens complémentaires, ...) (65). Grâce à l'informatisation des prescriptions hospitalières, ce mode de rappel informatique est efficace pour limiter les oublis de prescriptions. Dans une autre étude, une réduction significative du taux de MVTE a été observée grâce à l'utilisation de ce type d'outil informatique. Dans le groupe avec rappel de la prophylaxie, la contention veineuse et le traitement par HBPM étaient plus souvent prescrits (respectivement dans 10,0 et 23,6 % des cas) qu'en l'absence de rappel (1,5 et 13,0%). De plus, dans le groupe avec rappel, il y a eu significativement moins de survenue de MVTE que dans le groupe sans rappel : 4, 9% contre 8,2% (OR 0,59 (IC 95% 0,43 – 0,81) (66).

- Le développement d'algorithmes informatiques qui permettent d'estimer le risque thromboembolique pour chaque patient en fonction de multiples facteurs, que ce soit pour les patients hospitalisés en médecine ou en chirurgie. Ces outils informatiques permettent également de suggérer au praticien différents protocoles de traitement préventif propre à chaque situation(67). En 2008 une étude a permis d'évaluer ce type d'outil en comparant les pratiques au sein d'un hôpital avant, au début, puis à distance de la mise en place d'un système d'alerte (68). Les résultats de cette étude montrent une diminution significative de l'incidence de la MVTE grâce à ce système d'alerte de 46,6 %(OR 0.53 (IC95% 0.25 – 1.10)) et des prescriptions plus appropriées. En effet, avant l'étude seuls 27% des patients avaient un traitement préventif approprié, alors qu'après la mise en place du système 64% des patients de médecine avaient un traitement adapté.

Notre étude comporte un certain nombre de points forts. D'abord, chaque dossier d'hospitalisation a été systématiquement analysé en reprenant chaque pancarte, chaque dossier d'observation et chaque courrier de sortie pour s'assurer de l'exactitude du contexte clinique et du traitement prophylactique réalisé ou non. Un autre point fort de notre étude est l'importance de l'effectif. En effet, notre travail porte sur 795 couples cas – témoins sur une période de huit ans et demi dans un secteur géographique bien défini. Il s'agit de l'une des études ayant inclus un nombre de cas de MVTE le plus important. Par comparaison, l'étude de Heit, qui avait pu montrer que l'hospitalisation était un facteur de risque indépendant de MVTE, portait sur 627 patients avec MVTE. Par ailleurs on peut souligner qu'une forte proportion de nos témoins (62.6%) a été hospitalisée plusieurs fois dans les trois mois qui précédaient leur inclusion. Un peu plus de 60% des témoins avaient été hospitalisés au moins deux fois et 14.9% d'entre eux avaient même été hospitalisés au moins 3 fois, sans développer de MVTE. Ceci renforce la qualité de nos témoins, chez qui nous nous étions également assurés de l'absence d'événement thromboembolique dans les trois mois suivant leur inclusion. Enfin, il s'agit de l'une des rares études qui montre les conséquences d'une prophylaxie non réalisée chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë.

Certaines limites de notre étude doivent être commentées. L'indication et la réalisation de la thrombo-prophylaxie ont été recueillies rétrospectivement conduisant à la présence de données manquantes (dossiers perdus, pancarte introuvable, service fermé, hospitalisations dans des hôpitaux pour lesquels il n'est pas possible de consulter les archives). Ces données manquantes rendent les analyses moins fiables et entraînent un manque de puissance de l'étude. Toutefois, ce biais d'information était identique chez les cas et les témoins. Une seconde limite de notre travail est propre aux études cas-témoins, il s'agit de la possibilité d'un biais de mémorisation. Certains patients ont pu oublier de nous signaler une hospitalisation hors de notre secteur géographique sans que nous ayons la possibilité de découvrir cet oubli. En revanche les enquêtes cas témoins sont bien adaptées aux maladies rares, et permettent de faire des études relativement facilement, peu onéreuses et ne nécessitant pas des échantillons de grande taille. Dans notre étude nous n'avons pas exploré la complication la plus attendue du traitement anticoagulant préventif : le risque hémorragique. Dans l'étude MEDENOX il n'y avait pas de différence de risque hémorragique entre les 3 bras de l'étude (placebo, enoxaparin 20mg et enoxaparin 40mg), dans l'étude PREVENT il était retrouvé une majoration non significative du risque hémorragique et dans l'étude ARTEMIS il n'y avait pas de différence de risque hémorragique entre les bras placebo et le bras fondaparinux.

## **VI- Conclusion :**

En conclusion, notre étude a montré que l'hospitalisation pour une affection médicale aiguë était associée à un doublement du risque de MVTE à trois mois, qu'il y ait ou non une indication à la prophylaxie selon les critères MEDENOX. Ce risque était plus important chez les patients âgés de plus de 75 ans. Toutefois, l'exposition à la prophylaxie semblait moins efficace chez ces patients ce qui est surprenant au regard des données de la littérature. L'essai SYMPTOMS (SYstematic elderly Medical Patients Thromboprophylaxis: efficacy on symptomatic OutcoMeS) qui va prochainement débiter en France va tenter de répondre à la question de l'efficacité de la thrombo-prophylaxie sur le risque de thrombose symptomatique et le risque de décès par EP chez les patients âgés de plus de 75 ans hospitalisés pour une affection médicale aiguë.

## **ANNEXES :**

### **Annexe 1 : Tableaux complémentaires**

Tableau 10 : Indications thrombo-prophylaxie chez les patients témoins

	Nombre d'hospitalisations pour les patients cas : 200	Nombre d'hospitalisations pour les patients témoins : 195	p
Prophylaxie indiquée	98 (49%)	111 (56.9%)	0.14
Prophylaxie indiquée par un ou plusieurs facteurs de risque majeurs :	57 (58.2%)	80 (72.1%)	0.01
Insuffisance cardiaque	19 (33.3%)	24 (30.0%)	0.46
Affection respiratoire	24 (42.1%)	58 (72.5%)	<0.001
Déficit moteur des membres inférieurs	21 (36.8%)	8 (10.0%)	0.03
IDM de moins de 30 jours	2 (3.5%)	4 (5.0%)	0.44
Prophylaxie indiquée uniquement par une ou plusieurs situations à risque et la présence de facteurs de risque significatifs (sans facteur de risque majeur)	41 (41.8%)	31 (27.9%)	0.29
Situation à risque = infection aiguë sévère	21 (51.2%)	23 (74.2%)	0.80
Situation à risque = affection rhumatologique aiguë	10 (24.4%)	5 (16.1%)	0.31
Situation à risque = pathologie inflammatoire aiguë	33 (80.5%)	11 (35.5%)	0.001
Prophylaxie non indiquée	66 (33.0%)	77 (39.5%)	0.22
Présence d'une situation à risque mais sans facteur de risque	3 (1.5%)	4 (2.1%)	0.72
Prophylaxie CI au total	24 (12.0%)	9 (4.6%)	0.01
Données manquantes concernant l'indication	36 (18.0%)	7 (3.6%)	<0.001

Tableau 11 : Données concernant les principaux traitements prophylactiques des patients de l'étude :

	Cas	Témoins	p
Indication à une thrombo-prophalaxie	98	111	0.14
Patients traités	46 (46.9%)	52 (46,8%)	0.90
Patients non traités	45 (45.9%)	37 (33,3%)	0.09
Données manquantes	7 (7.1%)	22 (19,8%)	0.08
Enoxaparine 20mg / jour	1 (2.2%)	2 (3.8%)	
Enoxaparine 40mg / jour	19 (41.3%)	44 (84.6%)	
Fraxiparine		2 (3.8%)	
Enoxaparine 20mg puis dosage curatif	1 (2.2%)	0 (0%)	
Enoxaparine 20mg puis 40mg	2 (4.3%)	0 (0%)	
Enoxaparine 40mg puis dosage curatif	1 (2.2%)	0 (0%)	
Enoxaparine curatif puis dosage 40mg	1 (2.2%)	0 (0%)	
Enoxaparine 20mg puis fraxiparine 60mg puis Enoxaparine 40mg	0 (0%)	1 (1.9%)	
Enoxaparine 40mg puis calciparine	3 (6.5%)	2 (3.8%)	
Calciparine puis fraxiparine	0 (0%)	1 (1.9%)	
Calciparine puis Enoxaparine préventif	1 (2.2%)	0 (0%)	
Calciparine préventif	2 (4.3%)	0 (0%)	

**Tableau 12 :** Caractéristiques des patients témoins ayant eu une thrombo-prophylaxie et ceux n'en ayant pas bénéficié

	Patients témoins thrombo-prophylaxie faite (hospitalisation n = 71, patients n = 56)	Patients témoins, thrombo-prophylaxie non faite (hospitalisation n =89, patients n = 59)	p
Age moyen	68.7	65.9	0,83
Age ≥ 75 ans (%)	25 (44.6%)	20 (33.9%)	0.32
Sexe (n femmes (%))	29 (51.8%)	26 (44.1%)	0.52
Antécédent de MVTE	1 (1.8%)	0 (0%)	
Obésité (IMC > 30)	9 16.1%)	12 (20.3%)	0.73
Traitement hormonal	2 (3.6%)	1 (1.7%)	0.49
Cancer évolutif	0 (0%)	3 (5.1%)	0.24
Insuffisance veineuse chronique	27 48.2%)	21 (35.6%)	0.24
Insuffisance cardiaque chronique	14 (25.0%)	10 (16.9%)	0.40
Insuffisance respiratoire chronique	19 (33.9%)	16 (32.2%)	0.55
Grossesse ou post partum	0 (0%)	0 (0%)	1

**Tableau 13 :** Caractéristiques de la population qui avait une indication à la thrombo-prophylaxie

	Cas avec indication à la prévention (hospitalisation n = 98, patients n = 96)	Témoins avec indication à la prévention (hospitalisation n = 111, patients n =75)
Age moyen	70.5	67.6
Age > 75 ans	50 (52.1%)	30 (40.0%)
Sexe (femmes, (%))	48 (50%)	40 (53.3%)
Obésité (BMI > 30)	Données manquantes	13 (17.3%)
Insuffisance veineuse chronique	Données manquantes	39 (52.0%)
Insuffisance cardiaque chronique	Données manquantes	18 (24.0%)
Insuffisance respiratoire chronique	Données manquantes	28 (37.3%)

**Annexe 2 : Formulaire EDITH patients témoins :**

**TEMOINS INCLUS**

Nom	Prénom	Date de naissance	N°Edith	Date d'inclusion dans Edith

**Hospitalisation au cours des trois derniers mois :**

▪ Hospitalisation 1 :

Date d'entrée ..... / ..... / .....

Date de sortie ..... / ..... / .....

Service et établissement d'hospitalisation -----

Diagnostic principal -----

Le patient a-t'il reçu un anti-thrombotique durant son séjour ? oui ☐ non ☐

Date de début ..... / ..... / .....

(si différente de la date d'admission)

Date d'arrêt ..... / ..... / .....

(si différente de la date de sortie)

Produit -----

Dose par jour -----

Commentaires -----

▪ Hospitalisation 2 :

Date d'entrée ..... / ..... / .....

Date de sortie ..... / ..... / .....

Service et établissement d'hospitalisation -----

Diagnostic principal -----

Le patient a-t'il reçu un anti-thrombotique durant son séjour ? oui ☐ non ☐

Date de début ..... / ..... / .....

(si différente de la date d'admission)

Date d'arrêt ..... / ..... / .....

(si différente de la date de sortie)

Produit -----

Dose par jour -----

Commentaires -----

▪ Hospitalisation 3 :
-----------------------

Date d'entrée ..... / ..... / .....

Date de sortie ..... / ..... / .....

Service et établissement d'hospitalisation -----

Diagnostic principal -----

Le patient a-t'il reçu un anti-thrombotique durant son séjour ? oui ☐ non ☐

Date de début ..... / ..... / .....

(si différente de la date d'admission)

Date d'arrêt ..... / ..... / .....

(si différente de la date de sortie)

Produit -----

Dose par jour -----

Commentaires -----



**Annexe 3 : Formulaire de consentement EDITH**

N° patient **1 1** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

**ETUDE DES DETERMINANTS ET INTERACTIONS  
DE LA THROMBOSE VEINEUSE**

**PROTOCOLE « EDITH »**

**CAHIER D'OBSERVATION**

**PROMOTEUR**

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE BREST  
29609 BREST CEDEX

**Comité Directeur et Scientifique (par ordre alphabétique)**

JEAN-FRANÇOIS ABGRALL <sup>1</sup>, JEAN-JACQUES BLANC <sup>2</sup>, LUC BRESSOLLETTE <sup>3</sup>,  
DOMINIQUE CARLHANT <sup>4</sup>, BENOIST LEJEUNE <sup>5</sup>, CHRISTOPHE LEROYER <sup>3</sup>, LOUISE MENNEN <sup>6</sup>,  
DOMINIQUE MOTTIER <sup>3</sup>, EMMANUEL OGER <sup>3</sup>, PIERRE-YVES SCARABIN <sup>6</sup>

LABORATOIRE D'HEMOSTASE <sup>1</sup>

DEPARTEMENT DE CARDIOLOGIE <sup>2</sup>

DEPARTEMENT DE MEDECINE INTERNE ET PNEUMOLOGIE <sup>3</sup>

SERVICE DE PHARMACOLOGIE <sup>4</sup>

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE ET DE SANTE PUBLIQUE <sup>5</sup>

HOPITAL DE LA CAVALE BLANCHE, 29609 BREST CEDEX

UNITE INSERM « EPIDEMIOLOGIE CARDIOVASCULAIRE ET METABOLIQUE » U258 <sup>6</sup>,

HOPITAL PAUL BROUSSE, 94807 VILLEJUIF CEDEX 93

## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

de M. ....(nom, prénom)  
adresse.....  
.....

### Etude des déterminants et interactions de la thrombose veineuse

Le Docteur ..... m'a proposé de participer à une recherche organisée par l'Hôpital de Brest sur les facteurs de risque de thrombose veineuse.

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser. J'ai reçu et j'ai bien compris les informations suivantes :

L'objectif de cette enquête est de rechercher par un interrogatoire et une prise de sang les différents facteurs de risque ayant pu contribuer à la survenue d'une phlébite ou embolie pulmonaire, en particulier les anomalies génétiques qui prédisposent aux thromboses.

J'accepte de revenir en consultation à la fin du traitement anticoagulant afin de réaliser un nouveau prélèvement veineux à la recherche d'anomalies au niveau de facteurs de la coagulation qui ne peuvent pas être dosé sous traitement anticoagulant.

J'accepte de participer à cette recherche dans les conditions précisées ci-dessus.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leur responsabilités.

Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Si je le désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation. J'en informerai alors le Docteur .....

Le données qui me concernent resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes qui collaborent à la recherche désignée par l'organisateur et éventuellement un représentant des Autorités de Santé.

Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au

Docteur .....  
Département de Médecine Interne et de Pneumologie  
Hôpital de la Cavale Blanche,  
Bd Tanguy Prigent,  
29609 Brest Cedex.  
Tél : 02 98 34 73 36

Signature de l'Investigateur

Fait à Brest, le .....

Signature du patient

P.S. Un exemplaire cosigné est remis à la patiente.

## **Synthèse et recommandations**

### **Prévention des thromboses veineuses en cas d'affections médicales aiguës**

Chez des patients de plus de 40 ans hospitalisés pour une durée prévue de plus de 3 jours en raison :

- d'une décompensation cardiaque ou respiratoire aiguë ou
- d'une infection sévère, d'une affection rhumatologique inflammatoire aiguë, d'une affection inflammatoire intestinale, quand elles sont associées à un facteur de risque de MTEV notamment : âge > 75 ans, cancer, antécédent thrombo-embolique veineux, traitement hormonal, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, syndrome myéloprolifératif.

un traitement par Héparine Non Fractionnée (HNF) ou par Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) (seules enoxaparine et dalteparine ont l'AMM dans cette indication), ou par fondaparinux est recommandé pour réduire les événements thrombo-emboliques veineux symptomatiques ou non (Grade A).

Par extrapolation, une prophylaxie est proposée chez des patients ayant une affection médicale aiguë comme précédemment définie avec le même degré de sévérité, entraînant une restriction de mobilité de plus de 3 jours et non hospitalisés (Accord professionnel).

Les HBPM et le fondaparinux sont préférés à l'HNF (Grade B), compte tenu :

- d'une plus grande commodité d'emploi (1 injection par jour pour HBPM et fondaparinux, absence de surveillance plaquettaire et absence de sur-risque pour le fondaparinux),
- d'une réduction du risque hémorragique (HBPM),
- d'une réduction du risque de thrombopénie induite (sous HBPM et surtout sous fondaparinux),
- de l'absence de risque hémorragique sous fondaparinux comparé au placebo dans ce contexte médical.

La durée de prescription recommandée est de 7 à 14 jours (Grade A).

Le rapport bénéfice-risque d'une prophylaxie prolongée (1 mois) est en cours d'évaluation. Une prophylaxie médicamenteuse prolongée systématique ne peut donc pas être recommandée en l'état actuel des connaissances. Au delà de 14 jours, la prophylaxie est suggérée en cas de persistance du risque de MTEV (Accord professionnel).

Une prophylaxie par compression veineuse élastique (classe 2 française, 15 à 20 mmHg à la cheville) est suggérée dans tous les cas pour la même durée (7 à 14 jours), surtout en cas de contre-indication au traitement médicamenteux (Accord professionnel).

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Je jure par Apollon, médecin, par Asclépios, par Hygie et Panacée, par tous les dieux et toutes les déesses, les prenant à témoin que je remplirai, suivant mes forces et ma capacité, le serment et l'engagement suivants :

Je mettrai mon maître de médecine au même rang que les auteurs de mes jours, je partagerai avec lui mon avoir et, le cas échéant, je pourvoirai à ses besoins ; je tiendrai ses enfants pour des frères et, s'ils désirent apprendre la médecine, je la leur enseignerai sans salaire ni engagement.

Je ferai part de mes préceptes, des leçons orales et du reste de l'enseignement à mes fils, à ceux de mon maître et aux disciples liés par engagement et un serment suivant la loi médicale, mais à nul autre.

Je dirigerai le régime des malades à leur avantage, suivant mes forces et mon jugement et je m'abstiendrai de tout mal et de toute injustice.

Je ne remettrai à personne du poison, si on m'en demande, ni ne prendrai l'initiative d'une pareille suggestion ; semblablement, je ne remettrai à aucune femme un pessaire abortif.

Je passerai ma vie et j'exercerai mon art dans l'innocence et la pureté.

Je ne pratiquerai pas l'opération de la taille, je la laisserai aux gens qui s'en occupent.

Dans quelque maison que je rentre, j'y entrerai pour l'utilité des malades, me préservant de tout méfait volontaire et corrupteur et surtout de la séduction des femmes et des garçons, libres ou esclaves.

Quoi que je voie ou entende dans la société pendant l'exercice ou même hors de l'exercice de ma profession, je tairai ce qui n'a jamais besoin d'être divulgué, regardant la discrétion comme un devoir en pareil cas.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais des hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire et mourir dans la tristesse !

## SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

## **BIBLIOGRAPHIE:**

1. Alikhan R, Bedenis R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 1996 [cité 27 avr 2015].
2. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. *N Engl J Med*. 8 déc 2011; 365(23):2167-77.
3. Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, college des enseignants [Internet]. [cité 21 mars 2013]. Disponible sur: [http://cemv.vascular-e-learning.net/poly/135\\_mte.pdf](http://cemv.vascular-e-learning.net/poly/135_mte.pdf)
4. Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Diagnosis of venous thromboembolism: an update. *Vasc Med*. oct 2010;15(5):399-406.
5. Carrier M, Le Gal G, Bates SM, Anderson DR, Wells PS. D-dimer testing is useful to exclude deep vein thrombosis in elderly outpatients. *J Thromb Haemost*. 1 juill 2008;6(7):1072-6.
6. Perrier A, Desmarais S, Miron M-J, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *The Lancet*. 1999;353(9148):190-5.
7. Merminod T, de Moerloose P. Diagnostic de la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs : performances des tests diagnostiques [Internet]. [cité 18 mars 2015].
8. Tapson VF. Advances in the Diagnosis and Treatment of Acute Pulmonary Embolism. *F1000 Med Rep* [Internet]. 2 mai 2012 [cité 24 janv 2013];4.
9. Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*. 6 mars 2008;
10. Douma RA, le Gal G, Söhne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* [Internet]. 2010 [cité 19 mars 2015];340.
11. Authors/Task Force Members, Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) \* \* Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 1 nov 2014;35(43):3033-73.
12. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since virchow?: natural history, pathophysiology, and diagnosis. *CHEST J*. 2002;122(4):1440-56.

13. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *CHEST J.* 1991;100(3):598-603.
14. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy P-M, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* [Internet]. 16 mai 2006
15. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blümel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation.* 1998;97(19):1946-51.
16. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol.* juin 2003;41(12):2245-51.
17. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of Pulmonary Embolism in the Emergency Department: The Revised Geneva Score. *Ann Intern Med.* 7 févr 2006;144(3):165-W29.
18. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation.* 17 juin 2003;107(23 suppl 1):I - 4 - I - 8.
19. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA J Am Med Assoc.* 26 juill 1995;274(4):335-7.
20. Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A Comparison of Enoxaparin with Placebo for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med.* 1999;341(11):793-800.
21. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 11 févr 2006;332(7537):325-9.
22. White RH, Zhou H, Ramano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups... *Ann Intern Med.* 05/01/98 1998;128(9):737.
23. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost.* mai 2000;83(5):657-60.
24. Lee AYY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, et al. Randomized Comparison of Low Molecular Weight Heparin and Coumarin Derivatives on the Survival of Patients With Cancer and Venous Thromboembolism. *J Clin Oncol.* 4 janv 2005;23(10):2123-9.

25. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1997;80(2):184-8.
26. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism : Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest.* 1 mai 1997;111(5):1241-5.
27. Levine MN, Goldhaber SZ, Califf RM, Gore JM, Hirsh J. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism. *CHEST J.* 1992;102(4\_Supplement):364S - 373S.
28. Afssaps. Recommandations de Bonne Pratique : Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. 2009.
29. Kahn SR. The Post-Thrombotic Syndrome. *ASH Educ Program Book.* 12 avr 2010;2010(1):216-20.
30. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX-J. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J.* 2 janv 2013;41(2):462-8.
31. Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore).* 2006;85(5):253-62.
32. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2257-64.
33. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med.* juill 2004;117(1):19-25.
34. Hansson. Recurrent Venous Thromboembolism After Deep Vein Thrombosis: Incidence and Risk Factors [Internet]. [cité 21 mars 2015]. Disponible sur: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=414997>
35. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res.* 2000;48(1):23-33.
36. Cabus J. Physiologie de l'hémostase [Internet]. 2002 [cité 19 mars 2015]. Disponible sur: [http://www.medecine.upslse.fr/pcem2/cardio\\_vasc/telechargement/Physiologie\\_de\\_l\\_hemostase.pdf](http://www.medecine.upslse.fr/pcem2/cardio_vasc/telechargement/Physiologie_de_l_hemostase.pdf)



38. Anderson FA, Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*. 17 juin 2003;107(23 suppl 1):I - 9 - I - 16.
39. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of vte in orthopedic surgery patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 1 févr 2012;141(2\_suppl):e278S - e325S.
40. Lassen MR, Colwell CW, Ray JG, Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2004;126:338S - 400S.
41. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. mai 1991;151(5):933-8.
42. Delluc A, Le Moigne E, Tromeur C, Noel-Savina E, Couturaud F, Mottier D, et al. Site of venous thromboembolism and prothrombotic mutations according to body mass index. Results from the EDITH study. *Br J Haematol*. 1 août 2011;154(4):486-91.
43. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie IJ, McDonald S, Smith PDC. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *The Lancet*. 12 mai 2001;357(9267):1485-9.
44. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 1 avr 2008;6(4):632-7.
45. Thaler E, Lechner K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. *Clin Haematol*. juin 1981;10(2):369-90.
46. Orphanet: Thrombophilie héréditaire par déficit congénital en protéine C [Internet]. [cité 24 janv 2015]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=745](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=745)
47. Allaart CF, Poort SR, Reitsma PH, Bertina RM, Briët E, Rosendaal FR, et al. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. *The Lancet*. 16 janv 1993;341(8838):134-8.
48. Irani-Hakime N, Tamim H, Kreidy R, Almawi WY. The prevalence of factor V R506Q mutation-Leiden among apparently healthy Lebanese. *Am J Hematol*. 2000;65(1):45-9.

49. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88(10):3698-703.
50. Anderson FA, Jr, Wheeler H, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med*. 1 août 1992;152(8):1660-4.
51. HEMON F. Peut-on éviter la survenue d'une maladie veineuse thrombo-embolique dans les 3 mois qui suivent une hospitalisation pour affection médicale aiguë.
52. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism : The seventh accp conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 1 sept 2004;126(3\_suppl):338S - 400S.
53. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *The Lancet*. 2008;371(9610):387-94.
54. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin : Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al: *N Engl J Med* 318:1162-1173, 1988. *J Cardiothorac Anesth*. déc 1988;2(6):853-4.
55. Leizorovicz A. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Dalteparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. *Circulation*. 2 août 2004;110(7):874-9.
56. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: Anticoagulant Prophylaxis to Prevent Symptomatic Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *Ann Intern Med*. 20 févr 2007;146(4):278-W73.
57. Lederle FA, Zylla D, MacDonald R, Wilt TJ. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients and Those With Stroke: A Background Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 11/1/2011 2011;155(9):602 - W - 188.
58. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon W, Melton L, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 27 mars 2000;160(6):809-15.
59. Oger E, Bressollette L, Nonent M, Lacut K, Guias B, Couturaud F, et al. High Prevalence of Asymptomatic Deep Vein Thrombosis on Admission in a Medical Unit among Elderly Patients. *Thromb Haemost*. 2002;88(4):592-7.

60. Kucher N, Leizorovicz A, Vaitkus PT, et al. Efficacy and safety of fixed low-dose dalteparin in preventing venous thromboembolism among obese or elderly hospitalized patients: A subgroup analysis of the prevent trial. *Arch Intern Med*. 14 févr 2005;165(3):341-5.
61. Gillum RF. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970–1985. *Am Heart J*. nov 1987;114(5):1262-4.
62. Alpert JS, Dalen JE. Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis*. mai 1994;36(6):417-22.
63. Oger E, Bressollette L, Nonent M, Lacut K, Guias B, Couturaud F, et al. High prevalence of asymptomatic deep vein thrombosis on admission in a medical unit among elderly patients. *Thromb Haemost*. oct 2002;88(4):592-7.
64. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama M-M, Nicol P, et al. Extended-Duration Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients With Recently Reduced Mobility. *Ann Intern Med*. 6 juill 2010;153(1):8 - W.8.
65. Toohar R, Middleton P, Pham C, Fitridge R, Rowe S, Babidge W, et al. A Systematic Review of Strategies to Improve Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Hospitals. *Ann Surg*. mars 2005;241(3):397-415.
66. Smith Jr JA. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism Among Hospitalized Patients. *J Urol*. oct 2005;174(4, Part 1):1400.
67. Samama MM, Dahl OE, Mismetti P, Quinlan DJ, Rosencher N, Cornelis M, et al. An electronic tool for venous thromboembolism prevention in medical and surgical patients. *Haematologica*. 1 janv 2006;91(1):64-70.
68. Lecumberri R, Marqués M, Díaz-Navarraz MT, Panizo E, Toledo J, García-Mouriz A, et al. Maintained effectiveness of an electronic alert system to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *Thromb Haemost* [Internet]. 5 sept 2008 [cité 29 mai 2015];

UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE

Faculté de Médecine

\*\*\*\*\*

AUTORISATION D'IMPRIMER

\*\*\*\*\*

Présentée par Monsieur le Professeur MOTTIER

Titre de la thèse    Quel est le risque de développer une maladie veineuse thrombo-embolique dans les suites d'une hospitalisation pour une affection médicale aiguë

ACCORD DU PRÉSIDENT DU JURY DE THÈSE SUR L'IMPRESSION DE LA THÈSE :

OUI

NON

En foi de quoi la présente autorisation d'imprimer sa thèse est délivrée à

M r Fabrice FOUCHARD

Fait à BREST, le

18/06/15

VISA du Doyen de la faculté

A BREST, le 19 Juin 2015

Le Doyen,



Le Président du Jury de Thèse,



FOUCHARD (Fabrice) - Quel est le risque de développer une maladie veineuse thrombo-embolique dans les suites d'une hospitalisation pour une affection médicale aiguë ? - 49 f. , 3 sch., 13 tabl., 2 fig..

Th. : Méd. : Brest 2015

### **RESUME :**

La maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE) est une pathologie fréquente et potentiellement létale pour laquelle des traitements préventifs efficaces existent. L'hospitalisation pour une affection médicale aiguë est un facteur de risque de MVTE mais peu de données sont disponibles pour quantifier ce risque. Notre étude a pour objectif d'estimer le risque de MVTE associé à l'hospitalisation pour une affection médicale aiguë chez les patients inclus dans l'étude cas-témoin EDITH.

Entre mai 2000 et février 2007, 795 patients avec MVTE non provoquée et leurs témoins appariés sur l'âge et le sexe ont été inclus. Les dossiers d'hospitalisation de chaque patient ayant été admis pour une affection médicale aiguë dans les trois mois précédant l'inclusion dans l'étude EDITH ont été analysés afin d'identifier si une thrombo-prophylaxie était indiquée selon les critères MEDENOX et si cette thrombo-prophylaxie avait été réalisée.

Parmi les cas, 147 (18,5%) avaient été hospitalisés pour une affection médicale aiguë dans les trois mois précédant l'inclusion dans l'étude contre 91 témoins (11,4%). Lorsqu'elle était indiquée, la prophylaxie était prescrite chez 46,8% des témoins et 46,9% des cas ( $p=0,90$ ). Le risque de MVTE associé à l'hospitalisation était globalement multiplié par 1,84 (IC 95% 1,38-2,48) que la prophylaxie soit indiquée (OR 1,82 (IC 95% 1,30-2,57)) ou non (OR 1,90 (IC 95% 1,19-3,04)) selon les critères MEDENOX. Chez les patients de moins de 75 ans, le risque de MVTE associé à l'hospitalisation était doublé lorsque la thrombo-prophylaxie n'était pas réalisée (OR 2,11 (IC 95% 1,28-3,49)) et n'était pas significatif lorsqu'elle était prescrite (OR 0,89 (IC 95% 0,50-1,61)). Au contraire, chez les patients de plus de 75 ans, le risque de MVTE associé à l'hospitalisation était multiplié par deux que la thrombo-prophylaxie soit prescrite (OR 2,07 (IC 95% 1,09-3,96)) ou non (OR 2,66 (IC 95% 1,50-4,69)).

Notre étude montre que l'hospitalisation pour une affection médicale aiguë double le risque de MVTE et suggère une moindre efficacité de la thrombo-prophylaxie chez les sujets de plus de 75 ans. Le traitement préventif de la MVTE reste sous utilisé malgré des recommandations précises.

### **MOTS CLES :**

Maladie Veineuse Thrombo-embolique idiopathique, Hospitalisation en médecine, Pathologie Médicale Aiguë, Thrombo-prophylaxie, Facteur de Risque.

Idiopathic venous thromboembolism, Medical hospitalization, Acutely ill medical patients, Thromboprophylaxis, Risk Factor.

### **JURY :**

Président : Monsieur le Professeur MOTTIER

Membres : Madame le Professeur LACUT

Monsieur le Docteur DELLUC

Madame le Docteur HEMON

### **DATE DE SOUTENANCE :**

01 juillet 2015

### **ADRESSE DE L'AUTEUR :**

28bis rue de la tour d'auvergne, 29 000 Quimper